

**VERHALTEN VON BLUTGLUCOSE,
SERUMINSULIN UND WEITEREN STOFF-
WECHSELPARAMETERN IM SERUM UND IM
URIN WÄHREND LANGDAUERNDER, ORALER
GLUCOSE- UND MALTOSEZUFUHR BEI
STOFFWECHSELGESUNDEN MENSCHEN**

Ulrich Sprandel

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0032

DISSERTATIONS— UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

VERHALTEN VON BLUTGLUCOSE, SERUMINSULIN UND WEITEREN STOFF-
WECHSELPARAMETERN IM SERUM UND IM URIN WÄHREND LANGDAUERN-
DER, ORALER GLUCOSE- UND MALTOSEZUFUHR BEI STOFFWECHSELGE-
SUNDEN MENSCHEN.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Sprandel
aus Krumbach/Schwaben

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 12. 1972



Herrn Prof. Dr. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise zur Problematik der Fragestellung. Herrn Dr. M. Marshall sei für seine stetigen Bemühungen gedankt, die zum Entstehen der Arbeit beitrugen. Herrn cand. med. G. Schmidt danke ich für seine Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchungen.

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
Biochemie der Glucose	1
Physiologie der Glucose	3
Magenentleerung	
Absorption aus dem Darm	
Glucoseelimination	
Physiologie des Insulins	7
Eigene Untersuchungen	9
I Material und Versuchspersonen	9
II Bestimmungsmethoden	11
III Ergebnisse	18
IV Signifikanzuntersuchungen	21
Vergleich mit kontinuierlichen intravenösen Glucoselangzeitbelastungen	22
Diskussion	23
Zusammenfassung	26
Tabellen	27
Abbildungen	39
Literaturverzeichnis	53

Biochemie der Glucose

Die D-Glucose ist das wichtigste und in Form von Derivaten und Polymeren am weitesten verbreitete Kohlenhydrat. Sie nimmt eine zentrale Stellung in den biochemischen Aufbau- und Abbauvorgängen ein. Durch die Photosynthese baut die Pflanze dieses Monosaccharid mit Hilfe von Chlorophyll und Sonnenenergie aus Kohlendioxid und Wasser auf. Im tierischen Organismus steht die Glucose für die Energiegewinnung und anderen Stoffwechselvorgängen allen Zellen zur Verfügung. Mit der Nahrung zugeführt, im Darm resorbiert, wird sie durch das Blut als Blutzucker an die Orte des Verbrauchs oder der Speicherung, in Form von Fett oder Glycogen, transportiert.

Die kristallisierte Form der D-Glucose, das Glucosemonohydrat löst sich in Wasser, wobei unter Mutarotation die beiden anomeren Formen stets in einem Gleichgewicht von 36,2 % α -D-Glucose und 63,8 % β -D-Glucose entstehen. Für den Pyranose-Sechsring mit der Summenformel $C_6H_{16}O_6 \cdot H_2O$ ergeben sich differenzierte Schreibweisen und Modellstrukturen: Die Halbacetalformel in perspektivischer Darstellung, die Haworth-Formel, die Sessel- oder Bootformen und die Kalottenmodelle nach Stuart und Briegleb (5).

Die Glucose und ihre phosphorylierte Form, das Glucose-6-phosphat nehmen eine Schlüsselposition im Stoffwechselgeschehen und an seinen Verzweigungsstellen ein. Sie ist der wichtigste energieliefernde Metabolit des Zellstoffwechsels. Alle Organe sind zum Abbau von Glucose befähigt, obwohl sie ihren Energiebedarf auch aus dem Fett- und Aminosäurenabbau decken können. Nur das Zentralnervensystem bedarf zur Aufrechterhaltung seiner Funktion unbedingt Glucose.

Obwohl ein direkter oxydativer Abbau nach WARBURG möglich ist, durchlaufen 80 - 90 % der Glucose zur Oxydation die Glykolyse bei der aus einer Hexose zwei Triosen vor der Einmündung in den Citratzyklus entstehen. Startreaktion der Glycolyse ist die Phosphorylierung der Glucose bzw. die phosphorolytische Abspaltung eines Moleküls Glucose aus Glycogen. Weiter läuft die Glycolyse über die Zwischenstufen Glucose-6-phosphat, Fruktose-6-phosphat unter ATP-Verbrauch zum Fruktose-1,6-diphosphat. Dieses wird unter Einwirkung des Enzyms Aldolase in 4 % Glycerinaldehyd und 96 % Dihydroxyacetonphosphat gespalten. Der 3-Phosphoglycerinaldehyd wird weiter zum Phosphoglycerat dehydriert, wobei über die Stufe des Di-

phosphoglycerats 1 Mol ATP gewonnen wird. Ein weiteres Mol ATP entsteht beim Übergang von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat (Substratkettenphosphorylierung). Pyruvat geht anaerob in Lactat, aerob in Acetyl-CoA über, das Eingang in den Citratzyklus findet.

Vom Dihydroxyacetonphosphat geht ein Seitenweg zum Glycerinphosphat, das zum Aufbau der Fette und Glycerinphosphate bereitsteht. Vom Phosphoglycerat stehen über 3-Phosphohydroxypyruvat und Hydroxypyruvat Reaktionsmöglichkeiten zum aktiven Glycolaldehyd, der Glycolsäure und zum Glycin offen. Durch Transaminierung von Pyruvat bzw. Hydroxypyruvat können Alanin im ersten und Serin im zweiten Fall entstehen.

Die direkte Glucoseoxydation über die Pentosen ist für die Pentosenbildung und darüber hinaus für die Nukleinsäuresynthese von Bedeutung. Das dabei entstehende NADPH stellt wiederum Reduktionsäquivalente für die Fettsäuresynthese bereit.

Glucose kann im Organismus auch resynthetisiert werden. Die entsprechenden Phosphatasen befinden sich in Leber und Nieren und werden für die B-Zellen des Pankreas diskutiert. Ausgangssubstrate sind zum einen Milchsäure zum andern verschiedene Aminosäuren, die jeweils über die Phosphorylierung des Oxalacetats zum Phosphoenolpyruvat, der Schlüsselsubstanz gelangen. Von hier aus wird dann der Glycolyseweg unter ATP-Verbrauch rückwärts besritten.

Maltose, die α -1,4-Verknüpfung von 2 D-Glucosemolekülen, ist das Produkt der "Vermälzung" von Stärke mit diastatischen Enzymen, sowie des Glycogenabbaus. Bei weiterer Aufspaltung durch Maltasen oder Isomaltasen entstehen zwei Moleküle D-Glucose pro Maltosemolekül.

Physiologie der Glucose

Die Höhe der Blutglucosespiegel zu bestimmten Zeitpunkten nach oder während oraler Glucosebelastung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

1. Durch die Menge der zugeführten Glucose;
2. durch die Magenentleerung;
3. durch die Absorption der Glucose aus dem Darm;
4. durch die Insulinausschüttung;
5. durch die Glucoseelimination aus dem Blut,
 - a) in der Leber
 - b) in der Peripherie
 - c) durch die Niere (Exkretion).

Die absolute Absorptionskapazität des Dünndarms wird bei oraler Glucosegabe nicht erreicht, da die verzögerte Magenentleerung als begrenzender Faktor ein-
geht (30/35). Untersuchungen an Ratten ergaben bei Umgehung des Magens oder direkter Darmperfusion mehrfach gesteigerte Glucoseabsorptionsraten gegenüber einfachen oralen Belastungen (32). Durch Röntgenkontrastdarstellung kann man rein qualitativ die Verzögerung der Magenentleerung durch Zusatz von Glucose oder an-
deren osmotisch wirksamen Substanzen zum Kontrastmittel, deutlich machen (35). Bei Umgehung des Magens durch intraduodenale Glucosebelastung wurde auch ein
rascherer Blutglucoseanstieg, gefolgt von einem früheren und steileren Glucose-
abfall beobachtet, als nach entsprechenden oralen Belastungen (35).

Die Absorption von Mono- und Disacchariden ist von vielen Autoren in vitro, im
Tierversuch und am Menschen untersucht worden (2, 3, 9, 11, 15, 17, 30, 31, 32,
33, 34, 35, 70, 71, 88, 92). Schon im vorigen Jahrhundert wurde ein Anstieg von
Blutglucose nach Kohlenhydratzufuhr beobachtet und im ersten Viertel unseres
Jahrhunderts nach Glucosegabe ein Glucosekonzentrationsanstieg im Blut der
Mesenterialvenen beziehungsweise der Portalvene gemessen (47, 92). Spätere
Untersuchungen bestätigten, daß Glucose unverändert absorbiert wird und als sol-
che auch im Portalvenenblut erscheint (3). Glucose wird im oberen Teil des Dün-
ndarms absorbiert (31, 70, 71, 74, 88). Eine minimale Glucoseabsorption findet
auch im Magen statt (74, 88). Im Dickdarm dagegen ist auch bei hohen Zufuhr-
raten und Zufuhrkonzentrationen keine Glucose physiologischerweise mehr nachweisbar

(11, 74, 88). Um die Jahrhundertwende wurde erkannt, daß die Hexose Glucose trotz höheren Molekulargewichts rascher absorbiert wird als die Pentose Fruktose. Diese selektive Absorption erklärt man heute als aktiven Transportmechanismus, der Glucose auch gegen ein Konzentrationsgefälle aus dem Darmlumen absorbiert. Dabei wird ein Carrier-Mechanismus diskutiert, nach dem die Glucose in der Zellmembran an einen Carrier enzymatisch gekoppelt, dem Diffusionsgesetz gehorchend durch die Zellmembran diffundiert und auf der anderen Seite wieder enzymatisch entkoppelt wird. Geschieht dies gegen ein Konzentrationsgefälle und unter Verbrauch von Energie, so handelt es sich um einen 'aktiven Transport'. Andernfalls spricht man nur von 'erleichterter Diffusion' (5, 34, 93). Osmotischer Druck, hydrostatischer Druck und Konzentration im Darmlumen einerseits, sowie im Mesenterialblut andererseits haben Einfluß auf die Glucoseabsorption (9, 15, 33, 34, 70, 101). Der Einfluß der Konzentration auf die Absorption wird jedoch nicht von allen Autoren bestätigt (15).

Im Gegensatz zu früheren Ansichten werden Disaccharide, wie Maltose, kaum durch Fermente im Darmlumen gespalten, da sich dort nur Spuren von Disaccharidasenaktivitäten befinden (19, 20, 22, 23, 72), die wahrscheinlich von abgeschilfernten Darmepithelzellen stammen (93). Schon lange war die hohe Disaccharidasenaktivität der Darmmukosa bekannt. 1961 gelang es, die Bürstensäume der Mukoszellen des Hamsterdünndarms zu isolieren und hier hohe Disaccharidasenaktivitäten nachzuweisen (4, 72). Durch histochemische Färbungsmethoden (20, 23, 62, 63, 82) und quantitative Enzymbestimmungen in homogenisierten Kryostat-schnitten der Darmwand konnte gezeigt werden, daß die Disaccharidasen vorwiegend in den Villi lokalisiert sind und nur unbedeutende Aktivitäten in den Krypten nachzuweisen sind (75). Es wurden eine ganze Reihe von Disaccharidasen und anderen Verdauungsenzymen beschrieben, die an die Bürstensaummembran gebunden sind - darunter fünf Maltasen verschiedener Aktivität und Wirkungsbereiche (75, 82, 93). Während der Kohlenhydratverdauung sind im Darmlumen nur geringe Konzentrationen freier Glucose nachweisbar, auf der anderen Seite im Mesenterialblut nur noch die Monohydrateinheiten zu finden und der Poly- bzw. Disaccharidabbau abgeschlossen. So werden intravenös verabreichte Disaccharide unverändert im Harn ausgeschieden (93, 104). Die eigentliche Disaccharid- bzw. Maltosehydrolyse findet also während des Absorptionsvorganges oder in engster zeitli-

cher und räumlicher Verknüpfung mit diesem statt. Die Maltoseabsorption folgt den gleichen oder ähnlichen Mechanismen wie die Glucoseabsorption: das Disaccharid wird so rasch absorbiert wie die beiden entsprechenden Monosaccharidbauteile (21). Dabei erhöht unter den Bedingungen der maximalen Aufnahme freier Glucose die Zugabe von Disacchariden den Glucosegehalt des Darmgewebes (16). Wie im Tierversuch weiter nachgewiesen werden konnte, verhalten sich Disaccharide zueinander als auch zu freier Glucose beim Absorptionsvorgang additiv. Obwohl das molekulare Geschehen dieses Mechanismus noch unbekannt ist, wird jedoch die Existenz eines vom Na^+ -abhängigen Carrier unterschiedlichen Transportsystems aufgezeigt. Dieses System soll durch die besondere Organisation der Membran zwar vor der Interaktion mit der im Lumen befindlichen Glucose, aber nicht vor der Interaktion mit dem Glucoseanteil der Disaccharide abgeschirmt sein (16, 17). Es wird vermutet, daß die Hydrolyse dem Transportvorgang zeitlich vorangeht und zur eigentlichen Absorption nur das Monosaccharid gelangt (93). Maltose wird vornehmlich im Jejunum und proximalen Ileum absorbiert, wofür auch die höheren Maltaseaktivitäten in den distalen Dünndarmabschnitten sprechen (19, 21).

Schon im vorigen Jahrhundert war bekannt, daß auch der Stoffwechselgesunde geringe Glucosemengen ausscheidet (86). Mit der Verbesserung der Bestimmungsmethoden der Glucose konnte man feststellen, daß die Glucosekonzentrationen im Urin wenige Milligramm pro 100 ml betragen. Die Diurese hat einen entscheidenden Einfluß auf die Glucosekonzentration im Urin bei Gesunden. So ist bei konstanter Ausscheidungsrate die Glucosekonzentration dem Harnminutenvolumen umgekehrt proportional (86, 87). Die Beziehung zwischen der Ausscheidungsrate der Glucose und ihrer Plasmakonzentration wird durch die sog. Titrationskurve festgelegt. Zunehmende Blutglucosekonzentration hat ein exponentielles Ansteigen der Urinausscheidung zur Folge, wobei jedoch bis zu einer Blutglucosekonzentration von 140 mg/100 ml die Titrationskurve bei semilogarithmischer Darstellung linear verläuft. Wie aus den Konzentrationen der Glucose und des Kreatinins im Urin und im Blut bestimmt wurde, bleiben die Ausscheidungsfraktionen (= ausgeschiedene Glucose als Fraktion der glomerulär filtrierte Glucose) der Glucose bis zu Serumkonzentrationen von 140 - 150 mg/100 ml konstant. Ebenso keinen Einfluß auf die Ausscheidungsfraktion der Glucose haben die glomeruläre Filtrationsrate, die Diurese, sowie Körpergröße und Gewicht. Die physiologische Glucosurie, die im Durch-

schnitt etwa 70 mg Glucose pro Tag beträgt (37, 86, 87), wird heute als das Resultat der glomerulären Filtration und einer unvollständigen Rückresorption der Glucose im proximalen Tubulus gesehen (43, 46, 68, 86, 87).

Physiologie des Insulins

Insulin besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren, wobei beide Ketten über zwei Disulfidbrücken verbunden sind (54). Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte die Bildung von Proinsulin im Ergastoplasma der B-Zellen des Pankreas nachgewiesen werden (58). In Abschnürungen von Ergastoplasmabläschen sammelt sich eine amorphe Substanz, die in Gegenwart von Ribosomen noch eine unwirksame Vorstufe des Insulins darstellt und in einer ribosomenfreien Endstufe dem wirksamen Insulin entspricht. Auf einen Sekretionsreiz hin, wandern diese Granula an die Zellperipherie, wo sie durch Einreißen der Membran in den extrazellulären Raum und in die Blutbahn sezerniert werden (58, 93).

Neben Glucose wurden eine Vielzahl von Substanzen beschrieben, die die Insulinsekretion fördern (57, 79, 93). So wurde vielfach berichtet, daß orale Glucoseapplikationen zu stärkerem Insulinanstieg führen als intravenöse Gabe (1, 69, 77, 78, 85). Es konnte dafür der Einfluß der gastrointestinalen Hormone Sekretin und Pankreozymine verantwortlich gemacht werden (64, 67, 80, 89). Neuere Befunde beschreiben eine Insulinfreisetzung nach peroraler Scheinfütterung mit Glucose, ohne daß ein meßbarer Blutzuckeranstieg auftritt, und ohne daß die verabreichte Glucose diejenigen Gebiete des Magendarmtraktes erreicht, in denen Enterohormone mobilisiert werden (107). Ein von der Mundhöhle ausgehender nervöser und/oder hormonell effektorischer Reflex im Sinne einer Vorwärtskoppelung wird dabei diskutiert. Für den stärkeren Insulinanstieg nach oraler Glucoseapplikation scheinen jedoch auch noch Vorgänge in der Leber mit verantwortlich zu sein. So führten geringe Glucoseinfusionsraten in die vena portae zu einer Insulinausschüttung ohne Erhöhung der Glucosekonzentration in der art. pancreatica (38).

Wirkungsmechanismus des Insulins

Im Vordergrund der extrahepatischen Insulinwirkungen stehen heute verschiedene Transportmechanismen. Insulin ermöglicht den Glucosetransport durch die Zellmembran, wodurch sekundär der Glucoseabbau und die Glycogensynthese in den jeweiligen Zellen gesteigert werden (16, 79). Während die Beschleunigung des Glucosetransports wahrscheinlich in einer erleichterten Diffusion zu suchen ist, be-

trifft der beschleunigende Insulineinfluß auf den Aminosäuretransport aktive Transportmechanismen (50). Unabhängig davon ist als weitere Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel ein direkter Insulineffekt auf die Ribosomen zu erwähnen. Insulin induziert die Bildung eines spezifischen ribosomalen Proteins ("translating factor"), das die Proteinsynthese steigert (103, 79). Insulin steigert die Fettsynthese aus Kohlenhydraten bei gleichzeitiger Hemmung des Fettabbaus. Die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum wird durch Insulin rasch und stark gesenkt, was durch eine Drosselung des FFS-Einstroms ins Blut erfolgen soll (18/27).

Die Bedeutung der intrahepatischen Wirkungen des Insulins wird durch den Umstand klar, daß von der hohen Insulinkonzentration in der vena portae (nach Einmündung der vena pancreatica) nur noch 50 % im posthepatischen Venenblut erscheint. Summarisch gesagt, verschiebt Insulin in der Leber die Stoffwechselvorgänge von katabolen zu anabolen Seiten: Glucoseabbau, Glycogeneinlagerung, Proteinsynthese, Glyceridsynthese und Kaliumaufnahme werden gefördert, Gluconeogenese und Ketonkörperbildung hingegen werden gehemmt (55). Bei Insulinmangel wird Glucose von der Leber abgegeben, während bei hohen Insulinkonzentrationen Glucose der vena portae entzogen und Glucose in die Lebereingebaut wird (61, 79). Da die Leberzellen für Glucose frei permeabel sind, scheinen hier Membranfaktoren keine Rolle zu spielen. Als Langzeiteffekt bewirkt Insulin außerdem eine Enzyminduktion der Schlüsselenzyme der Glycolyse und eine Veränderung des Leberenzymusters. Die freien Fettsäuren scheinen hier insulinantagonistisch zu wirken, indem sie diese Schlüsselenzyme hemmen (102).

Eigene Untersuchungen

I. MATERIAL

1. Versuchsanordnung und Versuchspersonen

Als Versuchspersonen wählten wir normalgewichtige Studenten (MW: 71 kg/177 cm) zwischen 23 und 24 Jahren, die auf Grund einfacher Kreislaufparameter gesund waren und bei denen die Familienanamnese keinen Anhalt auf einen Diabetes mellitus oder eine andere Stoffwechselkrankheit ergab. Eine Versuchsperson war weiblichen, alle übrigen männlichen Geschlechts. Jede Belastungsstufe wurde mit drei verschiedenen Versuchspersonen durchgeführt. Entsprechend dem oralen Glucosetoleranztests waren alle VP vor Versuchsbeginn nüchtern und hielten während des Versuchs annähernd Grundumsatzbedingungen ein (Tab. I).

Über einen Zeitraum von 330 Minuten ließen wir Glucoselösung in bestimmten Zufuhraten alle 15 Minuten trinken. Der orale Zufuhrweg wurde bewußt gewählt, um den Einfluß der Magenentleerung und zusätzlich insulinfreisetzender Substanzen aus Magen und Dünndarm nicht auszuschalten. Dagegen sollte der unphysiologische Reiz einer Sonde vermieden werden. Um die Trinkmengen in tolerablen Grenzen zu halten, wurde eine 10%ige Lösung reiner Glucose in Leitungswasser verabreicht. Um den Nachteil der Hyperosmolarität (Osmolarität ca. 600 mosm/l) zu umgehen, wurde in einer zweiten Versuchsserie reine Maltose in 10%iger Lösung (Osmolarität ca. 300 mosm/l) verabreicht. Der Prozentgehalt wurde mittels der Hexokinase-Methode überprüft, wobei die Abweichungen innerhalb der Fehlerbreite der Methode lagen. Zur Geschmacksverbesserung wurden auf 100 g Glucose bzw. Maltose 1 g Zitronensäure zugesetzt.

Mittels einer Braunüle wurde aus der ungestauten v. cubitalis Blut zu den Zeiten 0, 10, 15, 30, 45 Minuten und dann in 30minütigen Abständen bis zum Versuchsende entnommen. In 30minütigen Abständen, jeweils zwischen zwei Blutabnahmen, wurde die Harnausscheidung (Spontanmiktion) gemessen und Proben eingefroren.

2. Versuchseinteilung

Tabelle II

Zuckerlösung	Zufuhr rate	Anzahl der Versuche
Glucose	0,5 g/kg Kg/h	3
"	1,0 "	3
"	1,5 "	3
Maltose	0,5 "	4
"	1,0 "	2

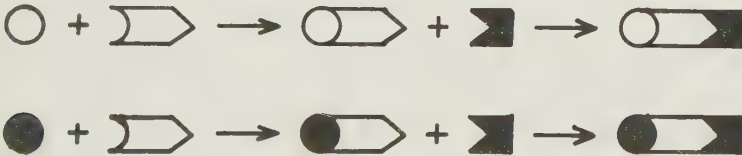
II. BESTIMMUNGSMETHODEN

1. Insulin

Insulin im Serum wurde radioimmunologisch nach dem Doppelantikörperverfahren von HALES und RANDLE (44, 45) mit dem Insulinbesteck des Radiochemical Centre, Amersham, bestimmt.

Prinzip:

Diese Doppelantikörpermethode verwendet außer dem radioaktiv markierten Insulin (^{125}J lagert sich bevorzugt an Tyrosinreste an) einen spezifischen Insulinantikörper und einen unspezifischen Globulinantikörper. Das Insulin der Serumprobe konkurriert mit dem zugefügten ^{125}J -markierten Insulin in der Reaktion mit dem Antikörper. Der unlösliche Insulindoppelantikörperkomplex wird in Mikrofiltern ausgefällt und kann mittels Szintillationszähler über die Zählraten bestimmt werden. Dabei sind die Zählraten der Insulintestmenge reziprok, da bei hohen Testinsulinspiegeln sich wenig ^{125}J -markiertes Insulin mit dem Antikörper verbindet und umgekehrt.



^{125}J -Insul. + AK lösl. Kompl. + Globul. unlös. Kompl.

Zusammenfassung des Arbeitsganges:

1. Der Inhalt eines Fläschchens Insulinantikörper wird durch Zugabe von 8 ml entionisiertem Wasser gelöst (ausreichend für fast 80 Proben). Dabei sind ausreichend viele Proben für die Nullwerte, die Standardwerte, die unbekannten Proben und für die Waschproben zu berücksichtigen.

2. Zu 0,1 ml dieser Insulinantikörperlösung werden 0,1 ml des zu bestimmenden Serums pipettiert. Die Proben werden mit einer Schüttelapparatur gemixt und bei $2^{\circ} - 4^{\circ}\text{C}$ kühlgestellt.

3. Nach mindestens 6 Stunden werden jeweils 0,1 ml des radioaktiv markierten Insulins hinzugegeben. Nach abermaligem Schütteln werden die Proben mindestens 18 Stunden in den Kühlschrank gestellt.
4. Mittels Vakuumfiltration durch haemaccelgetränkte (eigene Modifikation) Mikromembranfilter werden die Insulindoppelantikörper-Insulinkomplexe von dem nicht praezipitierten Insulin getrennt.
5. Durch Zugabe von geeigneter Szintillatorflüssigkeit werden die auf den Filtern befindlichen radioaktiv markierten Komplexe zählbar gemacht und deren Konzentration anhand der mitbestimmten Standardwerte und der daraus resultierenden Standardkurve bestimmt.

Diskussion der Insulinbestimmungsmethoden

Die chemische Ähnlichkeit des Insulins zu anderen wesentlich höher konzentrierten Serumproteinen gestattet keinen isolierten chemischen Nachweis dieses Hormons. Naheliegender war daher der Versuch, Insulin über seine biologische Wirkung und deren Intensität nachzuweisen. So konnte erstmals 1950 an extrem empfindlichen Ratten (durch Adrenalektomie, Adrenomedullectomie, Hypophysektomie und Alloxan-diabetes empfindlich gemacht) eine geringe Blutzuckersenkung nach intraperitonealer Injektion von Serum beobachtet werden, das während einer Glucosebelastung gewonnen wurde. Mit Entdeckung der in-vitro Effekte des Insulins (1954) wurde eine Methode angewandt, bei der die Glucoseaufnahme am frisch präparierten Rattendiaaphragma gemessen wurde (42, 100). Bei einer weiteren Methode wurde im epididymalen Fettgewebe der Nettogasaustausch, Glucoseverbrauch, Fettverbrauch und die $^{14}\text{C O}_2$ -Bildung aus markierter Glucose bestimmt (25, 26, 66). Da man als Meßgrößen nur den Vergleich der Wirkqualitäten des Insulins hatte, sprach man von "insulinähnlicher Aktivität" oder "insulin like activity" (ILA). Der Nachteil dieser biologischen Methoden ergibt sich aus ihrer geringen Spezifität und Empfindlichkeit, da sie als Bezugsgrößen Stoffwechselfparameter verwenden, die von verschiedenen Faktoren beeinflußt sein können. Je nach Versuchsbedingung, Prinzip und Autor wurden Normalwerte zwischen 50 und 7500 $\mu\text{E/ml}$ Serum angegeben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß im Fettgewebe des Meerschweinchens die ILA kaum, jedoch bei der Ratte fast vollständig antikörperhemmbar ist. Seit 1957 wird die Methode der Isotopenverdünnung verwandt (7, 8). An den Thyrosin- und Phenylalaninresten des Insulins lagert man radioaktiv markiertes ^{131}Jod oder ^{125}Jod an. Die biologische Aktivität und Antigenwirkung wird dadurch kaum beeinflußt. Das markierte Insulin bildet mit Insulinantikörper im entsprechenden Verhältnisse einen nicht sehr festen, noch dissoziierenden Komplex. Durch anschließend zugeführtes nicht markiertes Insulin wird markiertes Insulin aus dem Antikörperkomplex verdrängt. Durch Elektrophorese, Ionenaustauscher oder durch Mikrofilter kann der Insulin-Insulinantikörperkomplex vom freien Insulin getrennt und so die Menge des zugefügten Insulins bestimmt werden. Die Nüchternwerte immunologischer Methoden liegen mit 10 - 25 $\mu\text{E/ml}$ deutlich niedriger als die Werte anderer Methoden und stimmen am ehesten mit der antikörperhemmbaren ILA der Fettgewebemethode überein. Durch größere Genauigkeit, höhere Spezifität und der Möglichkeit gleichzeitiger Bestimmung

gen mehrerer Proben zeichnet sich die radioimmunologische Methode gegenüber biologischen Nachweismethoden aus. Zu der immunologischen Methode wäre kritisch zu vermerken, daß man von der Voraussetzung ausgeht, daß sich markiertes und unmarkiertes Insulin gleich verhält (83). Weiter wird zur Antikörpergewinnung häufig Schweine- oder Rinderinsulin, anstatt Humaninsulin verwandt. Als weitere Störfaktoren müssen Einfluß des Heparins und der Blutgerinnung genannt werden. So konnte im Laufe dieser und anderer Untersuchungen in unserem Labor festgestellt werden, daß in Seren mit Fibringerinnseln die Schwankungen innerhalb der Triplikate erheblich größer als in fibrinfreien Seren waren. Dabei lagen die Insulinwerte in geronnenen Seren deutlich niedriger als in vergleichbaren Seren. Eine andere Arbeitsgruppe konnte das bestätigen und deutet dies mit einer Bindung von Insulin an den Blutkuchen (76).

2. Glucose

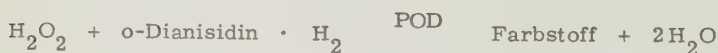
Glucose wurde enzymatisch mit der Glucoseoxydasemethode unter Verwendung der Biochemica-Test-Combination TC-M-II/15983 TBAD (Boehringer, Mannheim) bestimmt (96).

Prinzip:

Das glucosespezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert die Oxydation der Glucose zu Gluconolacton, das mit Wasser unter Freisetzung von Wasserstoffperoxyd in Gluconsäure übergeht.



Dieses Wasserstoffperoxyd reduziert mittels Peroxydase (POD) das o-Dianisidin zu einem braunen Farbstoff.



Die Farbintensität der Lösung ist proportional der Glucosekonzentration und kann photometrisch im Bereich von 430 bis 480 nm erfaßt werden.

Normalwerte: 60 - 95 mg/100 ml (eigene Normalwerte !)

3. Freie Fettsäuren (unveresterte Fettsäuren)

Die freien Fettsäuren wurden mit der Titrationsmethode nach Dole in der Modifi-

kation von Trout bestimmt (105).

Prinzip:

Mittels geeigneter Lösungsmittel wird die Fraktion der freien Fettsäuren aus dem Plasma extrahiert. Die Azidität dieses Plasmaextraktes wird durch Titration mit einer Base am Farbumschlag eines Indikators (Nilblau) gemessen. Dabei muß beachtet werden, daß andere saure Lipide und auch nicht-lipide Protonendonatoren in diesem Extrakt auftreten und das am Farbumschlag nur subjektiv determinierte Ergebnis verfälschen (99, 105).

Normalwerte: 400 - 600 mval/l

4. TRIGLYCERIDE

Hier wurde die enzymatische Substratbestimmung mit der Biochemica-Test-Combination TC-GL/15989 TNAA (Boehringer, Mannheim) verwandt.

Prinzip:

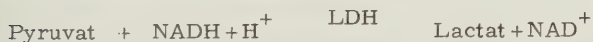
Nach alkalischer Verseifung der Serumtriglyceride wird Glycerin in der durch Glycerinkinase (GK) katalysierten enzymatischen Reaktion mit ATP zu Glycerin-1-Phosphat phosphoryliert.



Pyruvatkinase (PK) katalysiert die anschließende Reaktion des entstandenen ADP mit Phosphoenolpyruvat zu ATP und Pyruvat.



Das Pyruvat wird durch das Coenzym $\text{NADH} + \text{H}^+$ mittels Lactatdehydrogenase (LDH) zu Lactat hydriert.



NADH hat ein spezifisches Extinktionsmaximum im UV-Bereich bei 340 nm, so daß eine NADH-Abnahme, die der Triglyceridkonzentration proportional ist, quantitativ erfaßt werden kann (28).

Normalwerte: $123 \pm 49 \text{ mg/100 ml}$

5. CHOLESTERIN

Cholesterin wurde im Autoanalyser mittels einer unspezifischen Farbreaktion quantitativ aus einem Aceton-Äthanol-Serumextrakt bestimmt (24).

Normalwerte: bei 25jährigen 157,7 mg/100 ml

6. PYRUVAT

Die Pyruvatkonzentration im Blut wurde enzymatisch mit der Biochemica-Test-Combination TC-C/15973 (Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Prinzip:

Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Indikatorreaktion



deren Gleichgewicht ganz auf der Seite des Laktats liegt. Das stöchiometrisch umgesetzte NADH wird als Meßgröße bei 340 μm photometriert (6, 48).

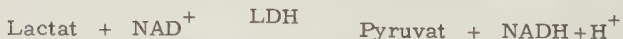
Normalwerte: 0,53 - 0,57 mg/100 ml

7. LACTAT

Lactat im Blut wurde enzymatisch mit der Biochemica-Test-Combination TC-B/15972 (Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Prinzip:

In der durch Lactatdehydrogenase (LDH) katalysierten Reaktion



liegt das Gleichgewicht ganz auf Seiten des Lactats. Durch NAD-Überschuß, alkalisches Milieu und sofortige Koppelung des gebildeten Pyruvats durch Hydrazin kann das Gleichgewicht völlig auf die Seite des Pyruvats verschoben werden, so daß Lactat quantitativ in Pyruvat überführt wird. Die stöchiometrische $\text{NADH} + \text{H}^+$ -Zunahme dient als Meßgröße im UV-Bereich 340 μm (49, 59, 97).

Normalwerte: 9 - 16 mg/100 ml

8. NATRIUM und KALIUM wurden flammenphotometrisch im Serum und Urin bestimmt

Prinzip:

Die beim Verdampfen der Metalle in der Flamme entstehende Intensität der Emission wird bei der entsprechenden Wellenlänge gemessen und die Konzentration in Vergleich mit Eichlösungen gesetzt (24).

Normalwerte: im Serum:	Natrium	142 mval/l (s. o. !)
	Kalium	4,5 mval/l
im Harn:	Natrium	180 mval/l
	Kalium	100 mval/l

9. Der pH-Wert im Harn wurde elektrometrisch gemessen.

Prinzip:

An der Grenzfläche zwischen einer Elektrode und einer Elektrolytlösung entsteht eine Potentialdifferenz, die mit einem Voltmeter gemessen werden kann. Dieser Potentialgradient ist, bei geeigneter Elektrodenwahl pH abhängig (24).

Normalwerte: 5,0 - 5,5; Grenzen: 4,5 - 8.

10. GLUCOSE im Harn

Die Harnglucose wurde nach der Hexokinase-Methode mit der Biochemica-Test-Combination TC-X-II/15931 TGAB (Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Prinzip:

Die Glucose wird durch das Enzym Hexokinase (HK) und dem Coenzym ATP in Glucose-6-Phosphat übergeführt.



Mittels des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (GPD) und NAD P als Coenzym, wird das Glucose-6-Phosphat zu 6-Phosphogluconat.



Dabei entsteht stöchiometrisch NADPH + H⁺, das im UV-Bereich bei 340 µm photometrisch zu erfassen ist (96).

Normalwerte: ca. 70 mg Glucose/die im Harn.

Ergebnisse

1. Blutglucose

Bei oraler Zufuhr von Glucose bzw. Maltose ergaben sich im Verlauf der Blutglucoseprofile keine Unterschiede. Bei sämtlichen Zufuhrdaten konnte ein typischer Verlauf des Blutglucoseverhaltens über die gesamte Versuchsdauer beobachtet werden. Mit einem anfänglichen raschen Anstieg wurde ein Gipfel nach 30 oder 45 Minuten erreicht. Von diesem Gipfel, der im Durchschnitt Werte von 130 mg/100 ml aufwies, fielen die Blutglucosewerte wieder, um bis zum Versuchsende um den Ausgangsnüchternwert zu pendeln. Dabei waren Meßwerte unter den Ausgangswerten keine Seltenheit. Diese Schwankungen zeigten keine Korrelation mit der zeitlich intermittierenden Zufuhr, wie auch die Höhe der Blutglucosespiegel unabhängig von den Zufuhrdaten war.

2. Insulin

Die Insulinwerte stiegen bei allen Belastungsstufen stark an. Die Phasen des steilsten Anstiegs von Blutglucose und Insulin fielen zeitlich etwa zusammen (zwischen 10. und 45. Minute), jedoch erreichte das Seruminsulin sein Maximum erst etwa 60 bis 120 Minuten nach dem jeweiligen Glucosegipfel. Um das Niveau dieses Maximums schwankten dann die weiteren Insulinwerte bis Versuchsende. Die Maxima der Insulinausschüttungen wurden also zu Zeiten gemessen als die Blutglucosespiegel schon wieder auf die Ausgangswerte zurückgekehrt waren. Auffallend groß waren die Unterschiede der absoluten Höhen der Insulinwerte, die bei allen Belastungsstufen zu beobachten waren und Werte zwischen dem 10fachen und dem 30fachen des Ausgangswertes aufwiesen. Unter Beachtung dieser starken Schwankungen um die Mittelwerte kann man beim Vergleich der Zufuhrdaten 1,0 g und 1,5 g/kg KG/h keine Dosisabhängigkeit verfolgen. Nur bei Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg KG/h sind im Vergleich zu den anderen Zufuhrdaten die Insulinwerte im Mittel niedriger.

3. Freie Fettsäuren

Bei allen Versuchen konnte ein gleichartiges Verhalten der freien Fettsäuren beobachtet werden. In den ersten 30 Minuten war ein steiler Abfall der Fraktion der

unveresterten Fettsäuren zu beobachten. Der Abfall setzte sich weniger steil bis zur 135. Minute fort, um sich gegen Versuchsende einem Niveau zwischen 0,2 und 0,1 mval/l zu nähern.

4. Triglyceride

Die Triglyceride fielen in allen Versuchen in den ersten 30 Minuten stärker als in der darauffolgenden Phase bis 135 Minuten. Uneinheitlich waren nur die Meßergebnisse zum Zeitpunkt des Versuchsendes. So waren unabhängig von der Zufuhr rate die Werte hier noch geringgradig niedriger, gleich oder leicht erhöht gegenüber den Abnahmewerten bei 135 Minuten.

5. Cholesterin

Die nach 30 Minuten gemessenen Werte waren gegenüber den Ausgangswerten deutlich erniedrigt. Dieser Abfall setzte sich bis zum Zeitpunkt 135 Minuten noch geringgradig fort. Bis zum Versuchsende stieg das Cholesterin im Serum wieder an, blieb aber immer unter den Ausgangswerten. Eine Dosisabhängigkeit war auch hier nicht festzustellen. Zwei Versuche zeigten diese Schwankungen nicht.

6. Natrium

Die gemessenen Natriumwerte zeigten keinen typischen Verlauf und streuten in engen Grenzen ($\pm 10\%$) um die Ausgangswerte.

7. Kalium

Die Kaliumwerte zeigten über den Versuchsverlauf im Mittel eine fallende Tendenz, die aber a) dosisunabhängig und b) nicht konstant war.

8. Pyruvat und Lactat

Da zur Blutabnahme häufig eine Stauung nicht immer zu umgehen war, ging diese Fehlerquelle ebenso wie ungleiche Ausgangsbedingungen bezüglich der vorausgegangenen körperlichen Aktivität (VP kamen z. T. per Fahrrad), in die Ergebnisse ein. Bei starken Schwankungen der Einzelbestimmungen zeigten auch die Mittelwerte keine gerichtete Tendenz.

Urinwerte

1. Glucose

Die Glucoseausscheidung bewegte sich in den Grenzen der physiologischen Glucoseausscheidung. Die Glucoseurinkonzentration sank mit zunehmenden Harnminutenvolumen. (Abb. 10) Die Kurve entspricht einer Hyperbel: das Produkt aus Glucoseurinkonzentration und Harnzeitvolumen (= Glucoseausscheidung/Minute) ist konstant.

2. Natrium und Kalium

Die Na^+ - und K^+ -Ausscheidung pro 30 Minuten verringerte sich stetig während des gesamten Versuchsverlaufs.

3. pH-Wert

Die pH-Werte nach 30 Minuten waren deutlich höher als vor Beginn des Trinkversuchs. Danach fielen die pH-Werte kontinuierlich bis zum Versuchsende auf Werte, die unterhalb der Ausgangswerte lagen.

Anhang:

Mittelwerte mit Standardabweichungen der bei allen Versuchen gemessenen Nüchternwerte der verschiedenen Stoffwechselfparameter.

Blutglucose:	$89,2 \pm 8,5$	mg/100 ml
Insulin:	$14,1 \pm 5,9$	uE/ml
FFS:	$0,568 \pm 0,184$	mval/l
Triglyceride:	$106,8 \pm 33,6$	mg/100 ml
Cholesterin:	$181,5 \pm 33,8$	mg/100 ml
Serumnatrium:	$142,7 \pm 9,6$	mval/l
Serumkalium:	$4,2 \pm 0,3$	mval/l

Signifikanzuntersuchungen

Folgende Meßwerte waren statistisch signifikant (t-Test mit Paarvergleich):

Vergleich der Meßwerte zu den Zeitpunkten 0-30, 0-135 und 0-345 Minuten bei Glucose- sowie Maltosezufuhr,

Vergleich der Insulinwerte zu den Zeitpunkten 0-30, 0-135 und 0-345 Minuten bei Glucose- sowie Maltosezufuhr,

Vergleich der FFS-Werte 0-30 Minuten bei Glucose- und Maltosezufuhr,

Vergleich der Triglyceridwerte zu den Zeitpunkten 0-30, 0-135 und 0-345 Minuten bei Glucosebelastung.

Nicht signifikant waren folgende Meßwerte:

Vergleich der Triglyceridwerte zu den Zeitpunkten 0-30, 0-135 und 0-345 Minuten bei Maltosezufuhr.

Vergleich mit kontinuierlichen intravenösen Glucoselangzeitbelastungen

Unter den gleichen Versuchsbedingungen und mit denselben Zufuhraten wurden von unserer Arbeitsgruppe kontinuierliche, intravenöse Glucoseinfusionen (10 %) durchgeführt (56, 65). Allgemein zeigt die Blutglucose bei intravenösen Glucoselangzeitinfusionen ein ähnliches Verhalten wie bei kontinuierlicher oraler Glucosezufuhr: der Blutglucosespiegel zeigt - abhängig von der Zufuhrate - einen anfänglichen Gipfel, um sich nach etwa 180 min auf einen niedrigeren "steady-state"-Spiegel einzupendeln (106). Während bei kontinuierlichen, oralen Glucosegaben erhebliche Schwankungen auftreten, die von der Rhythmik der oralen Zufuhr unabhängig zu sein scheinen, ist dieser "steady-state"-Spiegel bei intravenöser Zufuhr nur geringen Schwankungen unterworfen. Im Gegensatz zur intravenösen Langzeitinfusion liegen bei oraler Zufuhr die Blutglucosewerte im weiteren Verlauf des Versuchs nur gering über, häufig sogar unter dem Ausgangswert und bei jeder Zufuhrate wesentlich unter denen bei entsprechender intravenöser Glucosezufuhr. Die Gipfel der späteren Blutglucoseschwankungen überschreiten nie den initialen Gipfel. Im Verhalten des Seruminsulins ergeben sich nur quantitative Unterschiede. Auch die Insulinspiegel liegen bei oraler Zufuhr niedriger als bei intravenöser Glucoseinfusion mit einer Ausnahme: Bei Belastung mit 0,5 g Glucose/kg/Std liegen die Spiegel bei oraler Zufuhr höher als bei intravenöser. Die bei parenteraler Zufuhr zu beobachtende gleichsinnige, lineare Abhängigkeit des Blutglucosespiegels von der Zufuhrate besteht bei oraler Zufuhr nicht (35, 106). Dagegen besteht für die Höhe der Insulinspiegel auch bei oraler Zufuhr eine direkte Abhängigkeit von der Zufuhrate bis 1,0 g Glucose/kg/Std. Bei Zufuhr von 1,5 g/kg/Std liegen die Insulinspiegel nur bis zur 45. min über denen bei 1,0 g/kg/Std.

Bestimmt man die Flächen unter den Blutglucose- und Insulinkurven (Ausgangswert = Ordinatennullpunkt) zwischen 0 und 225 min und bildet den Quotient F_{BG}/F_{IRI} , so liegen diese Quotienten bei intravenöser Zufuhr bei dem gewählten Maßstab weit über 1, bei oraler Zufuhr um 1 oder weit darunter (Tabelle XIII). Bei oraler Zufuhr liegen also die Insulinspiegel in Relation zu den Blutglucosespiegeln wesentlich höher. Sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Zufuhr nimmt der Quotient mit zunehmender Glucosebelastung ab; er verhält sich ganz grob wie die reziproken Zufuhraten.

Die anderen gemessenen Stoffwechselfparameter FFS, Triglyceride, Cholesterin,

Serumkalium, Harnvolumen, Glucose im Urin und K^+ -Ausscheidung zeigten bei beiden Zufuhrarten ähnliches Verhalten.

Diskussion

Kritische Punkte der geschilderten Versuchsanordnung sind neben der Unnatürlichkeit derartig langer, oraler Belastungen mit einem Monosaccharid, a) daß die Pylorusfunktion als unbekannter und unbeeinflußbarer Faktor in den Versuchsablauf eingeht, und b) daß sich eine unbekannte Menge Glucose bei Versuchsende noch im Intestinum befindet.

Zu a) möchten wir auf Untersuchungen verweisen, wonach der Pylorus die Magenentleerung (abhängig von der Glucosekonzentration) so steuern soll, daß die Glucose fast vollständig bereits im oberen Dünndarm resorbiert werden kann (33/70). Die intestinale Resorptionskapazität für Glucose kann nach Untersuchungen von Mehnert et al. zumindest bis zur Zufuhr rate 1,0 g/kg/Std als ausreichend angesehen werden. Ferner sprechen die Glüssigkeitsbilanzen dafür, daß die zugeführten Wassermengen zum größten Teil im Verlauf des Versuches zur Resorption gelangen: So werden bei Zufuhr von 1,0 g Glucose/kg/Std während des gesamten Versuches ca. 2450 ml Lösung zugeführt (abgesehen von der Vorhydrierung von ca. 1 l) und im Mittel 3058 ml Harn mit 26,8 mg Glucose (n = 3) ausgeschieden (bei 0,5 g Glucose/kg/Std 1963 ml Harn mit 16,3 mg Glucose).

Um weitere Aufschlüsse über den Einfluß der Magenfunktion auf den Versuchsablauf zu gewinnen, führten wir an sechs Versuchspersonen nach 90minütiger oraler Zufuhr von Glucose /1,0 g-(n = 2) und 0,5 g-(n = 2)/ und Maltose /1,0 g/kg Körpergewicht/Std (n = 2)/ Röntgenuntersuchungen durch. Dabei zeigte sich, daß der Magen - abhängig von der Zufuhr rate - stark mit Succus gefüllt war. Bei einem Versuch mit Zufuhr von 1,0 g Glucose/kg/Std wurde der Magen nach weiteren 15 min abgesaugt, wobei 450 ml einer Lösung mit 8,5 % Glucose gewonnen werden konnte. Da bis zur Zufuhr rate 1,0 g/kg/Std keine der Versuchspersonen erbrochen hat, kann angenommen werden, daß die gesamte oral zugeführte Menge abzüglich eines bestimmten im Magen verbleibenden Anteils während der Versuchszeit in den Darm gelangt ist, daß sich also im Versuchsverlauf auf eine Art Gleichgewicht zwischen

Magenauffüllung und -entleerungseinstellt.

Dem nahezu gleichen Verhalten der Blutglucosespiegel - hier wurden auch die Ergebnisse anderer Autoren (10, 12, 35, 60, 69, 95) bestätigt - standen die großen individuellen Schwankungen der Insulinwerte gegenüber. Die großen Abweichungen von den Insulinmittelwerten dürfte in der individuellen Spezivität der Insulinsekretion zu suchen sein (13, 14). Der Abfall der FFS nach Glucosegabe wurde von einer Reihe von Autoren beschrieben (10, 18, 27, 39, 56, 90, 91, 98) und als Folge einer verringerten Lipolyse mit einer Hemmung des FFS-Einstroms in das Plasma erklärt (18, 27, 39, 51, 52). Das weitere Verhalten der FFS - ein bestimmtes Niveau wird nicht unterschritten - mag darauf zurückzuführen sein, daß eine sehr festgebundene, relativ stabile Fraktion an Fettsäuren (Eiweißbildung) mit einer sehr langen Halbwertszeit vorliegt, sodaß es unter diesen Bedingungen zu keinem weiteren Abfall kommt. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, daß es sich bei dieser Fraktion nicht um FFS handelt, sondern um chemisch ähnliche Substanzen, die durch die titrimetrische Bestimmungsmethode erfaßt und durch den Versuch nicht beeinflusst wurden. Weitere Klärung wäre elektrophoretisch möglich.

Der Abfall der Triglyceride, der durch unsere Arbeitsgruppe auch während intravenöser Belastung beobachtet wurde, steht zum Teil im Widerspruch zu Befunden anderer Autoren, die jedoch andere Versuchsbedingungen hatten (29, 40, 41, 56, 73, 84, 90).

Die Ursache der allerdings uneinheitlich gering fallenden Kaliumwerte im Serum bei gleichzeitiger Abnahme der Kaliumausscheidung dürfte im insulinbedingten Mehreinstrom von Kalium zusammen mit der Glucose in die Zellen zu suchen sein.

Untersuchungen über Cholesterin unter ähnlichen Versuchsbedingungen sind uns nicht bekannt.

Die Glucoseausscheidung im Urin entspricht im wesentlichen dem von Renschler beschriebenen Verhalten (86, 87).

Bei aller Problematik der hier geschilderten Versuchsanordnung zeigt sie doch, daß Vergleiche zwischen intravenösen und oralen Glucosebelastungen mit Vorbehalt möglich sind. Schubweise Magenentleerung, intestinale Resorptionsverzögerungen und der Einfluß weiterer Faktoren zwischen Intestinum und Leber müssen

berücksichtigt werden (38, 30, 35, 102).

Als sicherer Befund ergibt sich, daß die Insulinspiegel in Relation zum Blutglucose-spiegel auch bei kontinuierlicher oraler Glucosezufuhr wesentlich stärker ansteigen als bei intravenöser Zufuhr. Bei niedrigen Belastungsstufen können trotz niedriger Blutglucosespiegel absolut höhere Insulinspiegel resultieren. Außerdem zeigt sich, daß eine hohe Insulinsekretion auch ohne Hyperglykämie im peripheren Venenblut bestehen kann (53, 81).

Zusammenfassung

Es wurden 9 orale Glucoselangzeitbelastungen mit Zufuhraten von 0,5 g/1,0 g und 1,5 g/kg/Std. und 6 orale Maltoselangzeitbelastungen mit Zufuhraten von 0,5 g und 1,0 g/kg/Std. durchgeführt. Bei allen Zufuhraten zeigte die Blutglucose den auch von anderen Autoren beschriebenen, typischen initialen Anstieg. Im weiteren Versuchsverlauf fielen die Blutglucosewerte wieder auf das Niveau der Ausgangswerte, die sie bisweilen sogar unterschritten. Die Insulinwerte stiegen bei allen Versuchen stark an, erreichten ein Maximum nach 80 bis 150 Min., um das sie bis Versuchsende schwankten. Es bestand also eine hohe Insulinsekretion ohne Hyperglycämie im peripheren Venenblut. Bei oraler Glucosezufuhr stiegen die Insulinspiegel in Relation zum Blutglucosespiegel wesentlich stärker an als bei intravenöser Zufuhr. Die FFS zeigten anfänglich einen starken Abfall auf Werte, die sich bis zu Versuchsende nur noch mäßig verringerten. Einer ersten Phase des Abfalls der Triglyceride folgte eine zweite Phase uneinheitlicheren Verhaltens. Bei den Cholesterinwerten folgte einer anfänglichen Phase des Abfalls ein Wiederanstieg auf Werte, die unter den Ausgangswerten lagen. Die Serumnatriumwerte blieben weitgehend unverändert. Serumkalium wies eine fallende Tendenz auf, die jedoch nicht konstant war. Die Na^+ - und K^+ -Ausscheidung pro 30 Min. verringerte sich stetig während des Versuchsverlaufs. Die pH-Werte im Urin nahmen während des Versuchsverlaufs ab. Die Glucoseausscheidung bewegte sich in den Grenzen der physiologischen Glucoseausscheidung.

Tabelle I

Versuchsnummern, Belastungsstufen und Angaben zu den Versuchspersonen (Alter, Körpergewicht und Körperlänge)

Vers. -Nr.	Belastungsstufe		Versuchsperson			
	g/kg	KG/Std.	Initial.	Alter	Gewicht (kg)	Länge (cm)
1	1,0	"	H. -D. S.	23	59	168
2	1,5	"	P. W.	23	60	170
3	0,5		P. G.	23	91	191
4	1,0		M. H.	24	82	184
5	1,5		U. H.	23	70	181
6	1,0		A. C.	23	80	188
7	1,5		E. G.	24	65	170
8	0,5		M. S. ⁺	23	59	174
9	0,5		G. S.	24	70	170
10	1,0		R. H.	23	60	173
11	1,0		P. G.	24	77	183
12	0,5		F. G.	23	91	191
13	0,5		M. H.	24	82	184
14	0,5		F. W.	23	64	164
15	0,5		M. S.	23	59	163

(⁺ = weiblich)

Tabelle III

Versuch Nr. 3, 8, 9: Dosis 0,5 g Glucose/kg/Std.

Versuch Nr.:	3	8	9	MW
min	Blutglucose (mg/100 ml)			
0	98	90,5	90	92,6
10	104	90,5	01,5	95
15	108,5	92,5	94	98
30	113	98,5	102	104,5
45	93,5	106	134	111,5
75	106	146	128	127
105	86	125	107,5	106
135	118	134	112	121,3
165	66	103	91	86,6
195	118	110	102	110
225	63,5	109,5	85,5	90
255	97,5	104	102	101,2
285	80	102	106	96
315	103	87,5	116	102,2
345	91,5	126	100	106

	Insulin (µE/ml)			
0	20	19	13	17,3
10	41,5	20	12,5	24,6
15	53	14,5	11	26,1
30	73	22	32	42,3
45	76	26,5	73	58,5
75	80	41,5	64	61,8
105	75	45	53	57,6
135	83	75,5	82	80,1
165	29,5	60,5	68	52,6
195	45,5	55	40	46,8
225	36	49,5	86,5	57,3
255	49	63	65	59,0
285	27	65,5	40,5	44,3
315	63,5	42,5	45	50,3
345	52,5	48	45,5	48,6

	FFS (mval/l)			
0	0,422	0,751	0,437	0,537
30	0,247	0,430	0,263	0,313
135	0,185	0,224	0,146	0,185
345	0,195	0,206	0,138	0,180

Tabelle IV

Versuch Nr. 3, 8, 9: Dosis 0,5 g Glucose /kg/Std.

Versuch Nr.:	3	8	9	MW
min	Triglyceride (mg/100 ml)			
0	195	76,5	96,5	122,6
30	173	74,5	87	111,5
135	170	66	67,5	91
	Cholesterin (mg/100 ml)			
0	190	190	265	222
30	170	190	240	200
135	180	170	98	150
345	160	180	90	143
	K^+ -Ausscheidung (mval/30 min)			
30	7,34	3,51	3,88	4,89
60	4,50	0,82	3,23	2,84
90	7,26	0,39	2,97	3,54
120	3,36	0,38	2,44	2,06
150	3,15	0,35	2,56	2,02
180	0,61	0,19	1,72	0,837
210	1,24	0,37	0,82	0,81
240	1,06	0,14	0,73	0,64
270	1,61	0,24	0,84	0,89
300	0,75	0,24	0,62	0,54
330	0,83	0,29	0,58	0,56
	Na^+ -Ausscheidung (mval/30 min)			
30	9,72	4,96	6,86	6,06
60	4,50	7,75	4,73	5,66
90	4,72	8,74	4,62	6,02
120	4,16	7,14	4,10	5,13
150	3,42	5,61	4,25	4,42
180	1,34	7,44	3,86	4,21
210	1,97	8,47	3,99	4,81
240	1,76	6,02	3,72	3,83
270	1,96	7,35	3,61	4,30
300	1,08	7,20	2,80	3,69
330	1,73	6,33	2,96	3,67

Tabelle V

Versuch Nr.: 1, 4, 6: 1,0 g Glucose/kg/Std.

Versuch Nr.	1	4	6	MW
min	Blutglucose (mg/100 ml)			
0	86	95	98	93
10	79,5	114	99,5	97,6
15	100	120	104	108
30	85	69,5	134	96
45	170	91	140	134
75	168,5	62	90	106,8
105	138	80	77,5	98,5
135	114	59,5	103	92
165	115	72	61,5	82,8
195	106	84	69	86
225	97	72	71	80
255	106	89	58	84
285	91	71,5	59,5	74
315	89	76	64	76
345	102	80	70,5	83

Insulin (µE/ml)

0	13,5	13,5	16,7	14,5
10	10,5	31,5	18	20
15	31	49,5	30	35,6
30	33	65,5	66,5	55
45	56	45	75,5	58,8
75	122	50	76	82,6
105	194	54,5	96,5	115
135	168	76,5	113	119,1
165	230	58,5	88	125,5
195	173	85	92	116,6
225	101	68	103	90,6
255	191	51,5	102	114,8
285	124	37	83	81,3
315	132	60	120	107
345	135	70	93	101

FFS (mval/l)

0	0,625	0,421	0,392	0,479
30	0,552	0,235	0,276	0,354
135	0,251	0,154	0,141	0,182
345	0,179	0,137	0,109	0,141

Tabelle VI

Versuch Nr. 1, 4, 6: 1,0 g Glucose/kg/Std.

Versuch Nr.	1	4	6	MW
min	Triglyceride (mg/100 ml)			
0	140	145	83	122
30	47,5	130	77,5	85
135	66	73	74,5	71,1
345	122	97,5	84,5	101,3

	Cholesterin			
0	---	160	170	165
30	---	130	160	145
135	---	130	150	140
345	---	150	170	160

	K^+ -Ausscheidung (mval/30 min)			
30	2,00	----	8,04	5,02
60	2,10	9,75	0,67	4,17
90	2,85	4,24	1,27	2,78
120	3,08	7,35	0,74	3,72
150	2,02	9,68	0,84	4,18
180	1,73	3,70	0,70	2,04
210	2,24	7,08	1,45	3,59
240	1,12	4,27	2,43	2,60
270	1,30	3,72	0,71	1,91
300	1,02	4,35	1,94	2,44
330	0,88	----	1,27	1,08

	Na^+ -Ausscheidung (mval/30 min)			
30	5,0	----	16,98	10,99
60	5,6	----	7,98	6,79
90	4,75	----	13,9	9,32
120	6,6	----	10,6	8,6
150	6,48	----	12,0	9,24
180	6,12	----	12,4	9,29
210	4,76	----	9,83	7,29
240	5,75	----	10,68	8,24
270	4,62	----	7,64	6,13
300	4,05	----	8,96	6,51
330	3,96	----	6,90	5,43

Tabelle VII

Versuch Nr.: 2, 5, 7: Dosis 1,5 g Glucose/kg/Std.

Versuch Nr.:	2	5	7	MW
min	Blutglucose (mg/100 ml)			
0	86,5	102	90,5	93
10	109	116	104	110
15	112	122	119	117
30	118	129	145	130
45	123	108	75	102
75	91,5	109	73	91,1
105	98	106	71	91
135	86	105,5	71	87,5
165	71	95	62	76
195	103	81	89	91
225	81	81	56,5	73
255	92	86	57	78
285	108	111	61,5	90
315	91	93,5	99,5	94,7
345	96,5	96,5	91,5	94,8
	Insulin (µE/ml)			
0	14	11,5	14	13,1
10	49,5	24,5	31,5	35,1
15	52	28	51	43,6
30	55	42	195	97,3
45	48	32,5	131	70,5
75	50,5	51,5	135	79
105	49	44,5	225	106,1
135	75	37,5	245	119,1
165	32,5	74	235	113,8
195	28,5	73	215	105,5
225	29,5	87	208	108,1
255	29	75,5	101,5	68,6
285	38	75	152	88,3
315	40,5	63	105	69,5
345	34	55	141	76,3
	FFS (mval/l)			
0	0,995	0,441	0,527	0,654
30	0,431	0,276	0,273	0,327
135	0,303	0,157	0,138	0,199
345	0,249	0,206	0,127	0,194

Tabelle VIII

Versuch Nr. 2, 5, 7: Dosis 1,5 g Glucose/kg/Std.

Versuch Nr.:	2	5	7	MW
min	Triglyceride (mg/100 ml)			
0	69	109	88	88
30	60	87,5	84	77
135	48,8	80	82	70
345	44,5	103	84,5	77
	Cholesterin (mg/100 ml)			
0	160	140	210	170
30	130	140	200	156
135	130	120	180	143
345	150	120	190	153
	K ⁺ -Ausscheidung			
30	----	0,31	6,44	3,37
60	2,46	2,59	2,52	2,52
90	1,85	2,22	0,56	1,54
120	1,92	0,87	0,46	1,08
150	1,49	0,96	1,22	1,22
180	0,70	1,09	1,18	0,99
210	0,50	0,29	0,23	0,34
240	0,24	0,21	0,29	0,25
270	0,47	0,33	0,56	0,45
300	0,49	1,77	0,42	0,89
330	0,67	0,30	1,86	0,94
	Na ⁺ -Ausscheidung			
30	3,45	14,59	8,74	8,93
60	2,46	15,66	3,86	7,32
90	0,71	7,40	9,10	5,74
120	0,72	4,73	5,24	3,57
150	0,74	4,92	5,18	3,62
180	1,06	4,17	4,19	3,32
210	0,97	1,75	0,74	1,15
240	0,79	4,61	1,05	2,15
270	1,17	3,34	1,94	2,15
300	0,67	1,94	1,46	1,36
330	1,34	0,48	3,88	1,90

Tabelle IX

Versuch Nr. 12, 13, 14, 15: Dosis 0,5 g Maltose/kg/Std.

Versuch Nr.:	12	13	14	15	MW
min	Blutglucose (mg/100 ml)				
0	83,5	90	94	86	88
10	85	90	98	90	91
15	87	104	115	98	101
30	104	120	138	118	121
45	116	112	134	127	123
75	96	93	125	108	106
105	92,5	89	120	103	101
135	99	119	127	106	113
165	88,5	86	109	97	95
195	88	108	105	92	98
225	100	80	95,5	97	93
255	96	108	116	105	107
285	88	97,5	95,5	86	92
315	96,5	104	91	92	96
345	94,5	99	100	84	95
	Insulin (µE/ml)				
0	26,5	17,5	4,5	14	15,6
10	32,5	28	44,5	28	33,2
15	31,5	24	74,5	35	41,2
30	59,5	48	144,5	71	63,2
45	153	51,5	87,5	78,5	92,6
75	157	60	104	90	102,7
105	98	36,5	118	77	82,5
135	164	81,5	110	98	113,5
165	129	32	113	81	88,8
195	62	28,5	126	68	71
225	180	22,5	225	118	136,4
255	112	53	103	78	83,5
285	61	46,5	134	72	78,4
315	89,5	38,5	103	69	75
345	63	51,5	110	67	72,9
	FFS (mval/l)				
0	0,558	0,372	0,503	----	0,477
30	0,409	0,308	0,360	----	0,359
135	0,118	0,137	0,111	----	0,122
345	0,098	0,147	0,095	----	0,113

Tabelle X

Versuch Nr. 10, 11: Dosis 1,0 g Maltose/kg/Std.

Versuch Nr.	10	11	MW
min	Blutglucose (mg/100 ml)		
0	77	70	73,5
10	97,5	96	97
15	98	89	94
30	119	134	127
45	107	140	124
75	76	125	101
105	73	87,5	80
135	82	84	83
165	66,5	62	64
195	67	96	82
225	86	74	80
255	63	68	65,5
285	68	71	69,5
315	62,5	79	70,8
345	93	88	90,5

	Insulin (µE/ml)		
0	10	5	7,5
10	10	14,5	12,3
15	17	13	15
30	134	23,5	78,5
45	155,5	35,5	95,5
75	360	48	204
105	260	53,5	156,7
135	255	65,5	160,2
165	172,5	49,5	111
195	130	60,5	95,2
225	295	59	177
255	156	37	96,5
185	335	52	193,5
315	275	53	164
345	275	52	163,5

	FFS (mval/l)		
0	0,801	0,706	0,754
30	0,392	0,550	0,471
135	0,144	0,170	0,157
345	0,125	0,163	0,144

Tabelle XI

Versuch Nr.: 12, 13, 14, Dosis 0,5 g Maltose/kg/Std.

und 10, 11: Dosis 1,0 g Maltose/kg/Std.

	Mittelwerte (12, 13, 14)	Mittelwerte (10, 11)
min	Triglyceride (mg/100 ml)	
0	93	94,5
30	91	82
135	88	71
345	83	69

	Cholesterin (mg/100 ml)	
0	170	180
30	138	120
135	131	130
345	135	140

	K ⁺ -Ausscheidung	
30	7,30	3,41
60	4,22	2,50
90	3,40	2,50
120	2,39	0,94
150	2,72	1,04
180	2,28	0,94
210	3,44	0,97
240	2,19	1,16
270	3,04	1,42
300	1,10	1,05
330	1,15	0,92

	Na ⁺ -Ausscheidung	
30	11,96	5,08
60	6,52	4,54
90	6,96	6,24
120	7,41	5,93
150	8,13	6,41
180	7,16	5,89
210	7,08	5,07
240	5,49	4,67
270	6,45	2,99
300	7,50	2,80
330	5,37	2,76

Tabelle XII

pH-Werte im Urin

Orale Glucosegaben

VersuchNr.	2	3	4	5	6	7	8	MW
min								
0	7,7	6,2	5,9	7,2	6,0	6,2	6,2	6,50
30	7,5	6,8	---	7,6	6,1	6,6	7,0	6,93
60	6,8	6,9	6,9	7,1	6,5	6,4	6,9	6,81
90	6,7	6,8	6,7	7,1	6,6	6,1	6,7	6,70
120	6,6	7,0	6,7	7,0	6,5	5,9	6,6	6,61
150	6,5	6,4	6,3	7,0	6,5	5,8	6,6	6,44
180	6,4	5,9	6,3	6,7	6,5	5,7	6,8	6,33
210	6,0	5,0	6,3	6,2	6,4	5,1	6,7	5,81
240	6,2	5,5	6,2	5,2	6,4	5,3	6,8	5,80
270	5,9	5,5	6,1	5,9	6,0	5,8	6,8	5,71
300	5,9	5,6	6,0	5,8	6,3	5,8	6,7	5,87
330	5,4	5,9	5,9	5,1	5,8	6,0	6,7	5,68

Maltose

VersuchNr.	10	12	13	MW
0	7,7	6,8	7,1	7,20
30	7,8	7,1	7,2	7,36
60	7,3	6,8	6,8	6,96
90	6,9	6,5	6,7	6,70
120	6,8	6,7	6,8	6,77
150	6,9	6,6	6,6	6,70
180	6,9	6,8	6,7	6,80
210	6,8	6,3	6,7	6,60
240	6,8	6,1	6,7	6,53
270	6,5	6,2	6,8	6,50
300	6,2	6,2	6,6	6,33
330	5,8	6,1	6,5	6,13

Tabelle. Flächen unter Blutglucose- und Seruminsulinspiegel in cm² (Mittelwerte)

Zufuhrart: Zucker: N:	1,0 g			0,5 g			1,5 g		
	oral		i.v.	oral		i.v.	oral		i.v.
	Glucose	Maltose		Glucose	Maltose		Glucose	Glucose	
	3	2	7	3	2	4	3	3	1
$\bar{x} \cdot F_{180}$	5,6 ^a	13,6	89,6 ^{a b}	12,5 ^c	15,0	43,8 ^{b c}	1,5	154,7 ^b	16,8
$\bar{x} \cdot F_{180}$	23,7 ^a	36,1	42,2 ^{b a f}	11,6 ^a	30,8	7,2 ^{b e}	24,9	69,8 ^f	2,3
$\bar{x} \cdot F_{180} : \bar{x} \cdot F_{180}$	0,24	0,38	2,25	1,08	0,49	6,08	0,06	2,45	7,3
$\frac{\Sigma (\bar{x} \cdot F_{180} : \bar{x} \cdot F_{180})}{N}$		0,89	2,94	1,22	0,48	6,59		2,44	

^a $P < 0,01$.

^b $P < 0,05$.

^{a e f} $0,05 < P < 0,1$ (t-Test).

Mittelwerte der Flächen unter den Blutglucose- und Seruminsulinspiegeln mit dem Ausgangswert als Ordinatennullpunkt zwischen Zeitpunkt 0 und 225 min in Quadratcentimeter (der Maßstab bei der Planimetrie der Flächen entspricht nicht dem der Abbildung: Blutglucose: 1 cm $\times$ 1 cm entspricht 20 mg/100 ml $\times$ 15 min; Seruminsulin: 1 cm $\times$ 1 cm entspricht 50 μ E/ml $\times$ 15 min). A.U.S.: (65)

Abb. 1

Verhalten von Blutglucose (BG), Seruminsulin (IRI), und freien Fettsäuren (FFS) während oraler Zufuhr von 0,5 g Glucose /kg/Std. (Mittelwerte, n = 3)

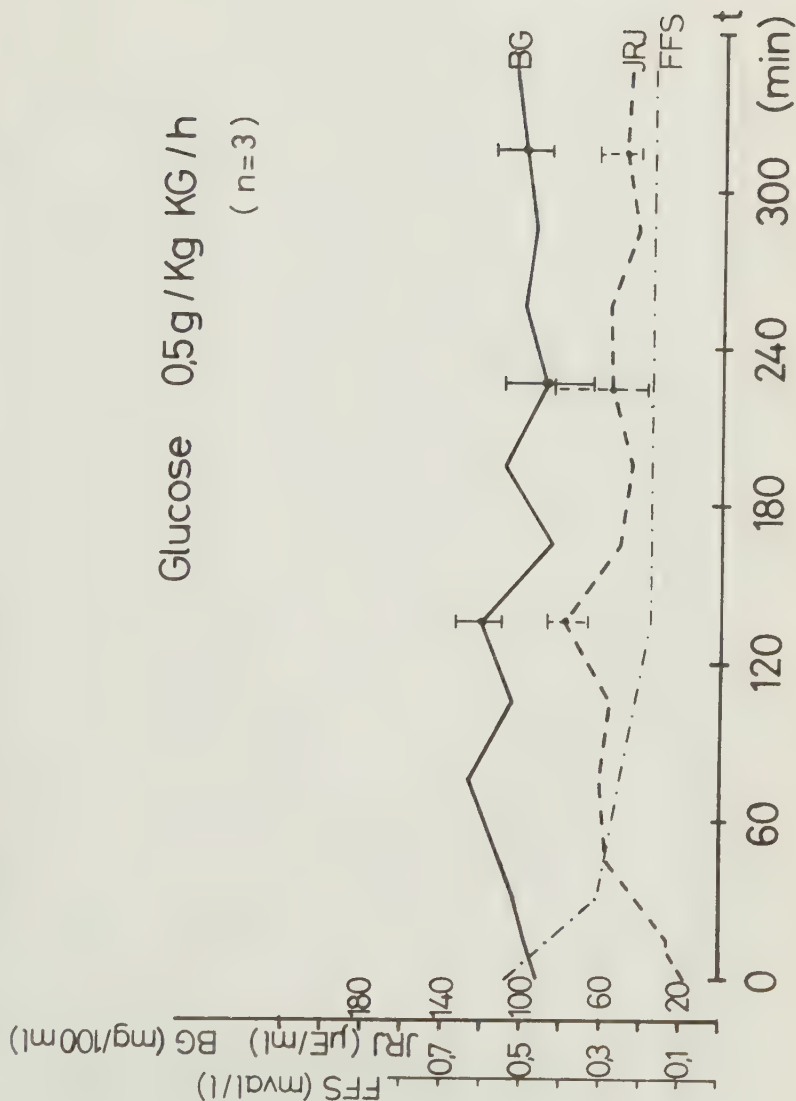


Abb. 2

Verhalten von Blutglucose (BG), Seruminsulin (IRJ) und freien Fettsäuren (FFS) während oraler Zufuhr von 1,0 g Glucose/kg Std. (MW, n = 3)

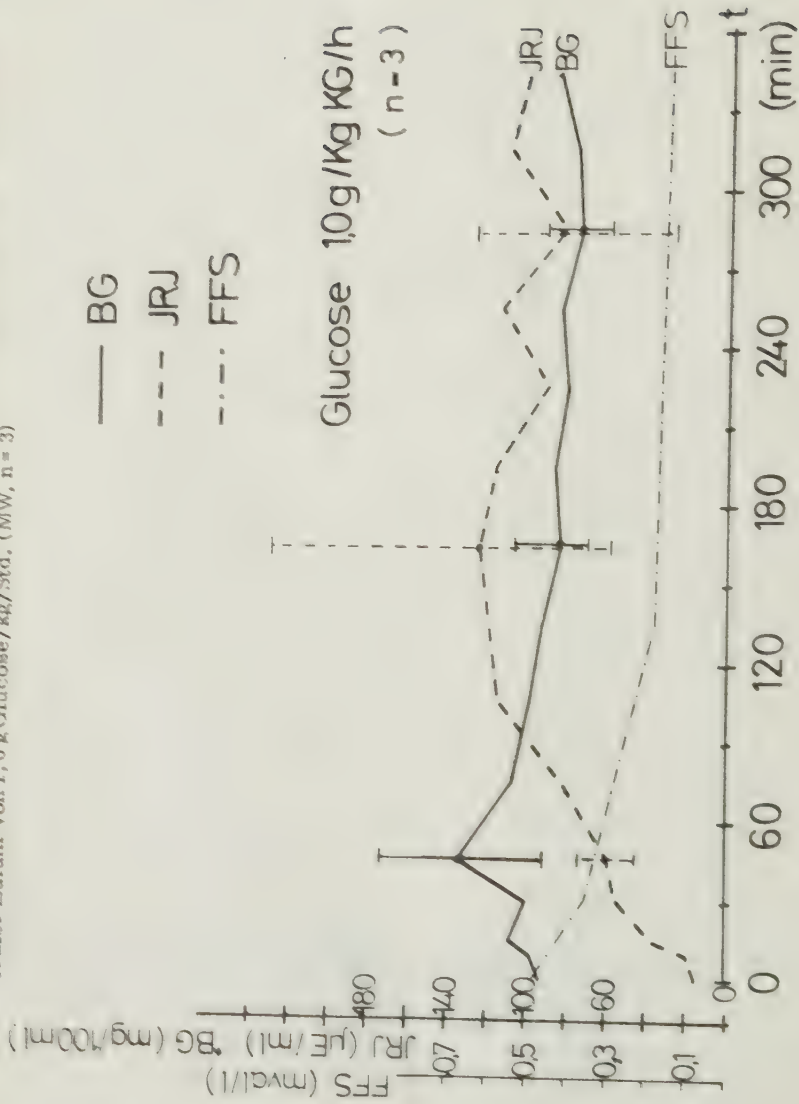


Abb. 3

Verhalten von Blutglucose (BG), Seruminsulin (IRI) und freien Fettsäuren (FFS) während oraler Zufuhr von 1,5 g Glucose/kg/Std. (MW, n = 3)

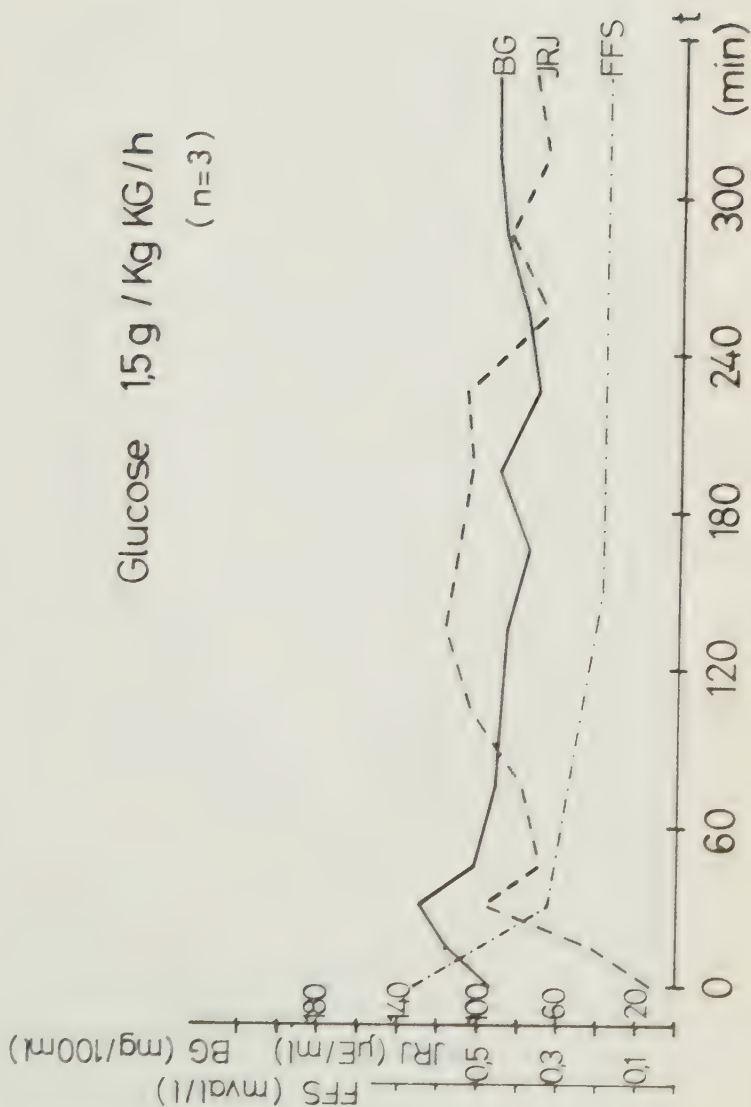


Abb. 4

Verhalten von Blutglucose (BG), Seruminsulin (IRI) und freien Fettsäuren (FFS) während oraler Zufuhr von 0,5 g und 1,0 g Maltose/kg/Std. (MW, n = 6)

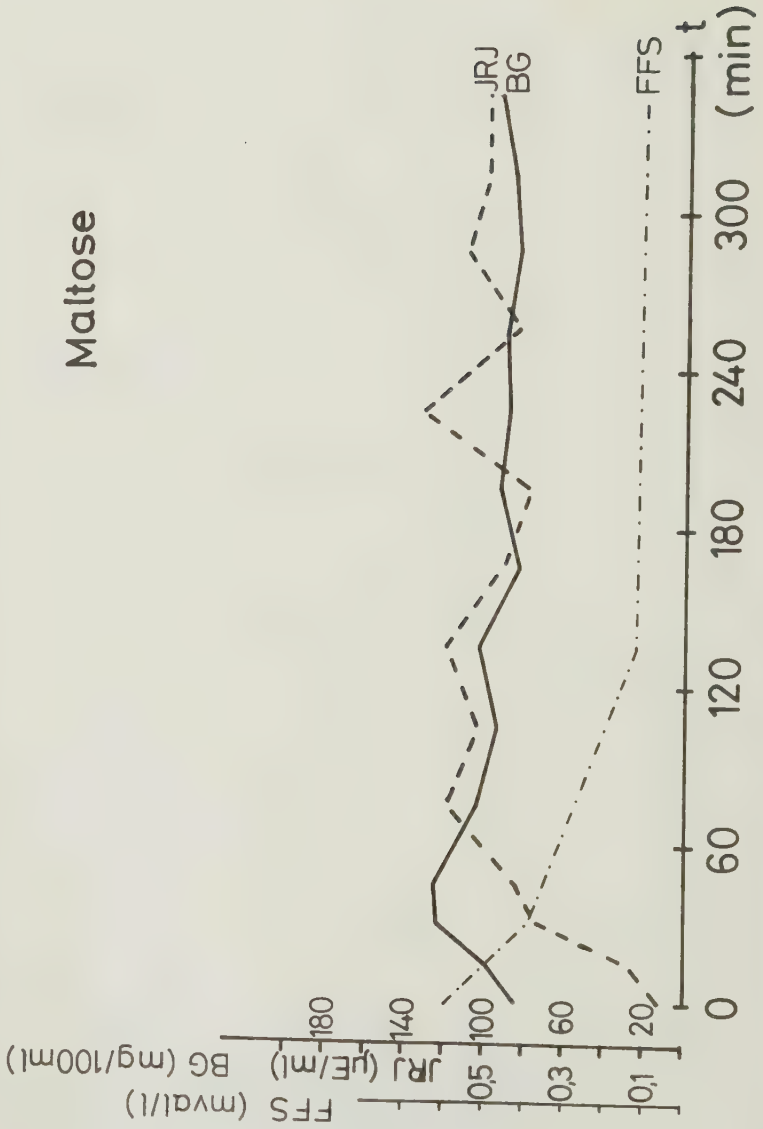


Abb. 5

Verhalten von Blutglucose (BG) und Seruminulin (IRI) während oraler Zufuhr von 0,5 g (---) und 1,0 g (—) Glucose/kg/Std.

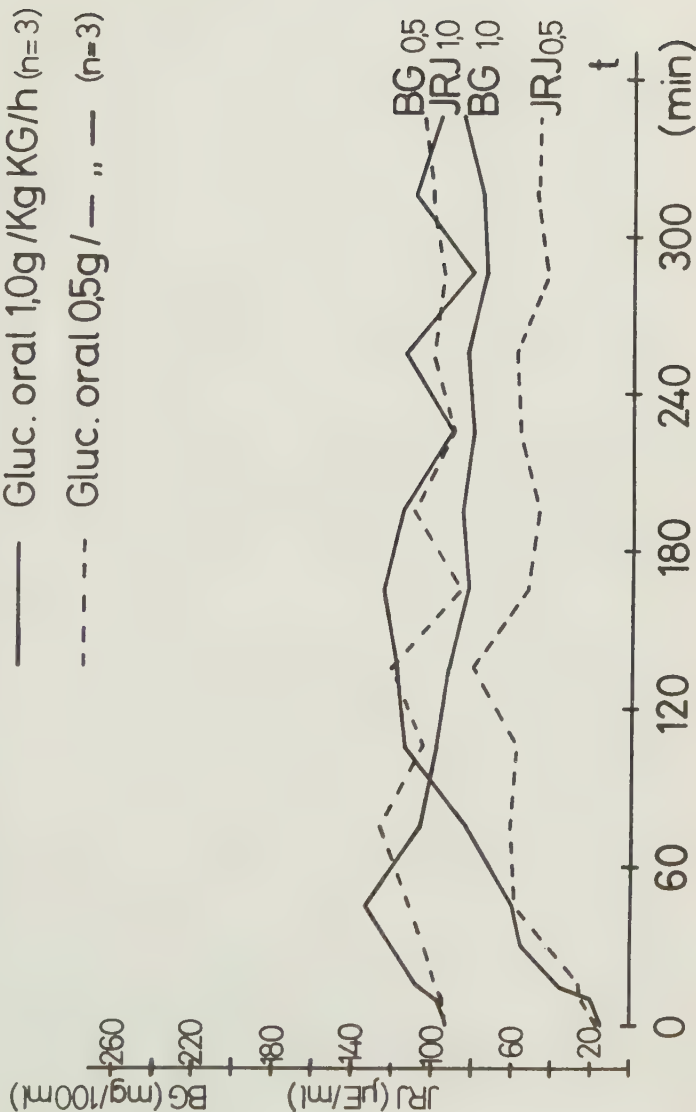


Abb. 6

Verhalten von Blutglucose (BG) und Seruminsulin (IRI) während intravenöser Zufuhr von 0,5 g () und 1,0 g Glucose/kg/Std.

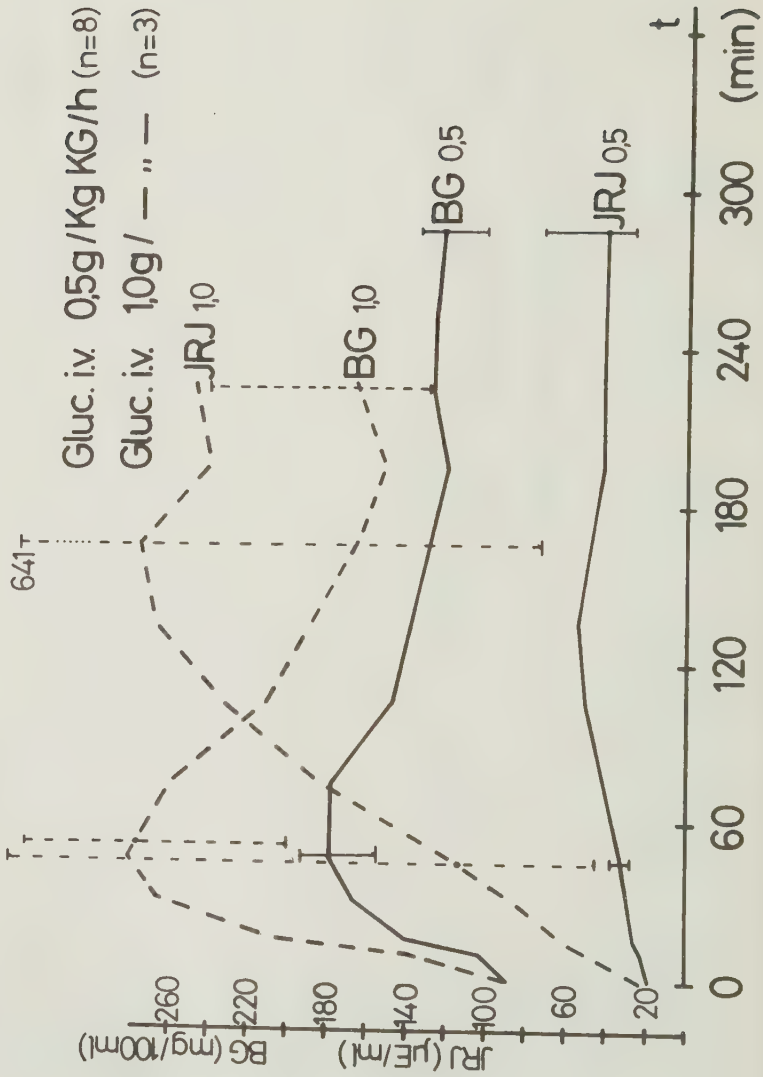


Abb. 7

Verhalten von Blutglucose (BG) und Seruminsulin (IRI) während (oraler () bzw. intravenöser (---) Zufuhr von:

a) 0,5 g Glucose/kg/Std.

b) 1,0 g Glucose/kg/Std.

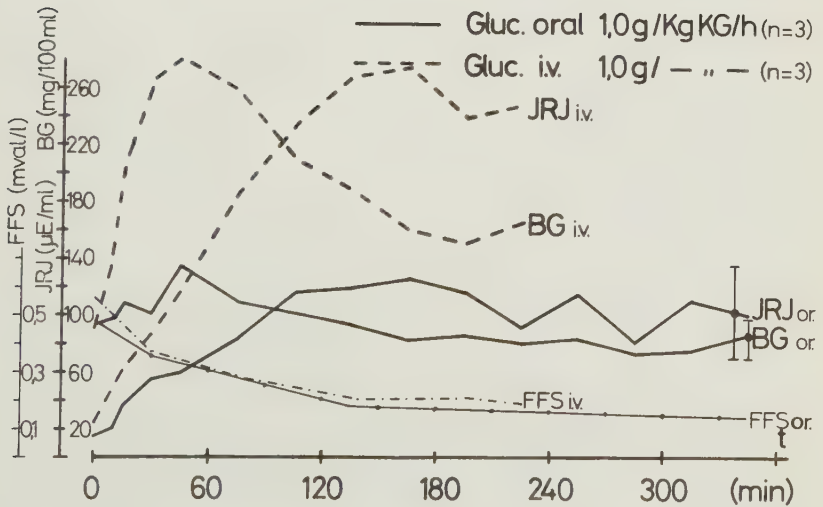
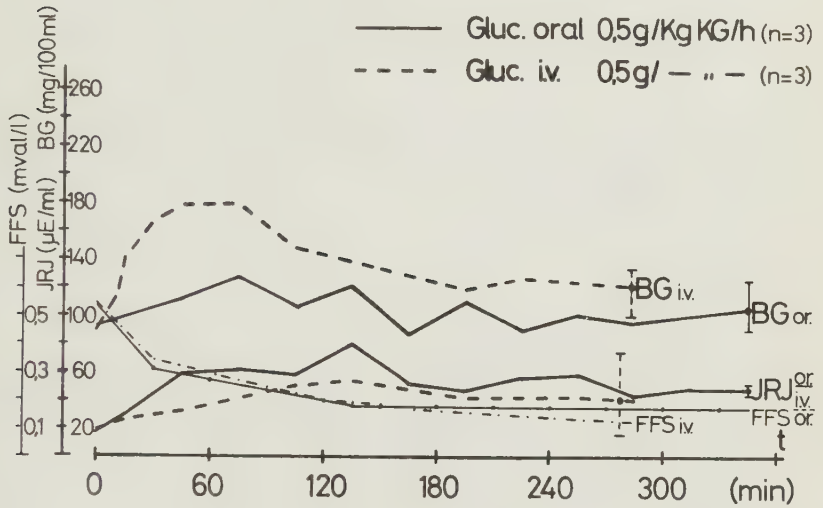


Abb. 8

Verhalten von Cholesterin (Chol.) und Triglyzerin (TG) während oraler Zufuhr von 0,5 und 1,0 g

a) Glucose/kg/Std. (n = 6)

b) Maltose/kg/Std. (n = 6)

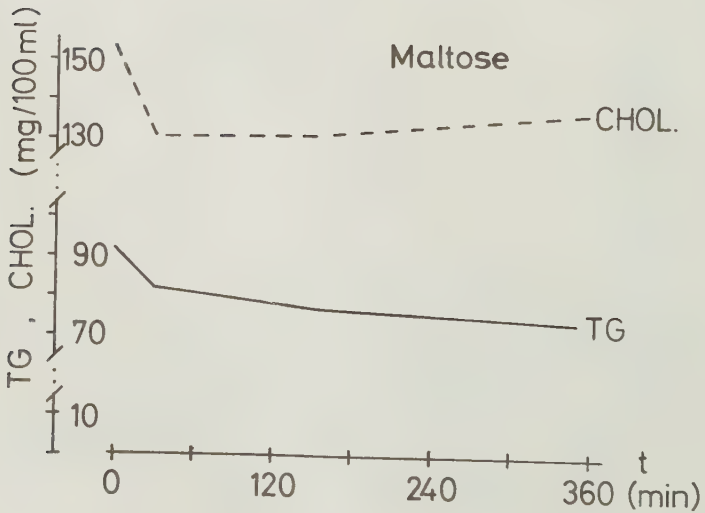
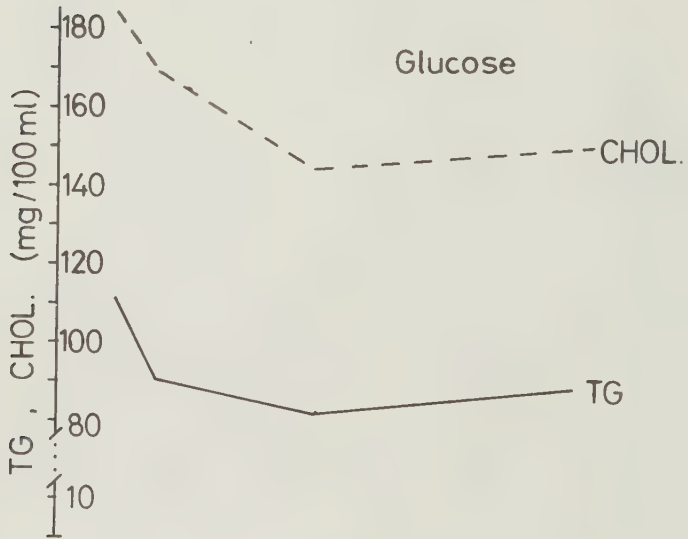


Abb. 9

Na^+ - und K^+ -Ausscheidung pro 30 Minuten
während oraler Zufuhr von 0, 5 und 1, 0 g

a) Glucose/kg/Std. (n = 6) und

b) Maltose/kg/Std. (n = 6)

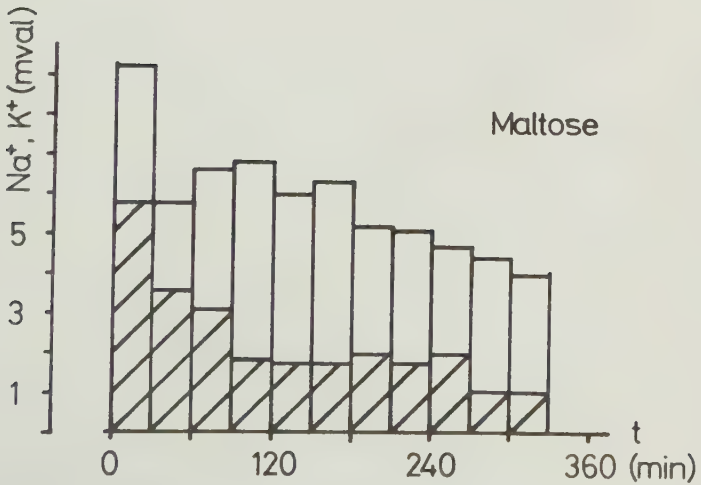
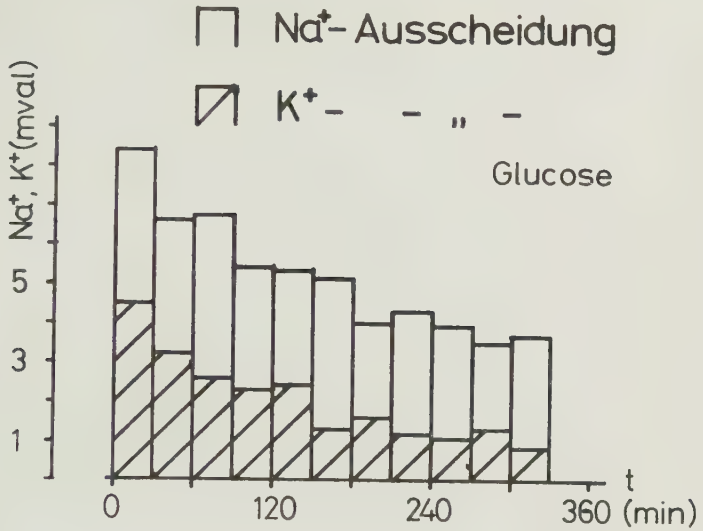


Abb. 11 a Röntgenübersichtsaufnahme des Magens vor Beginn des Trinkversuchs

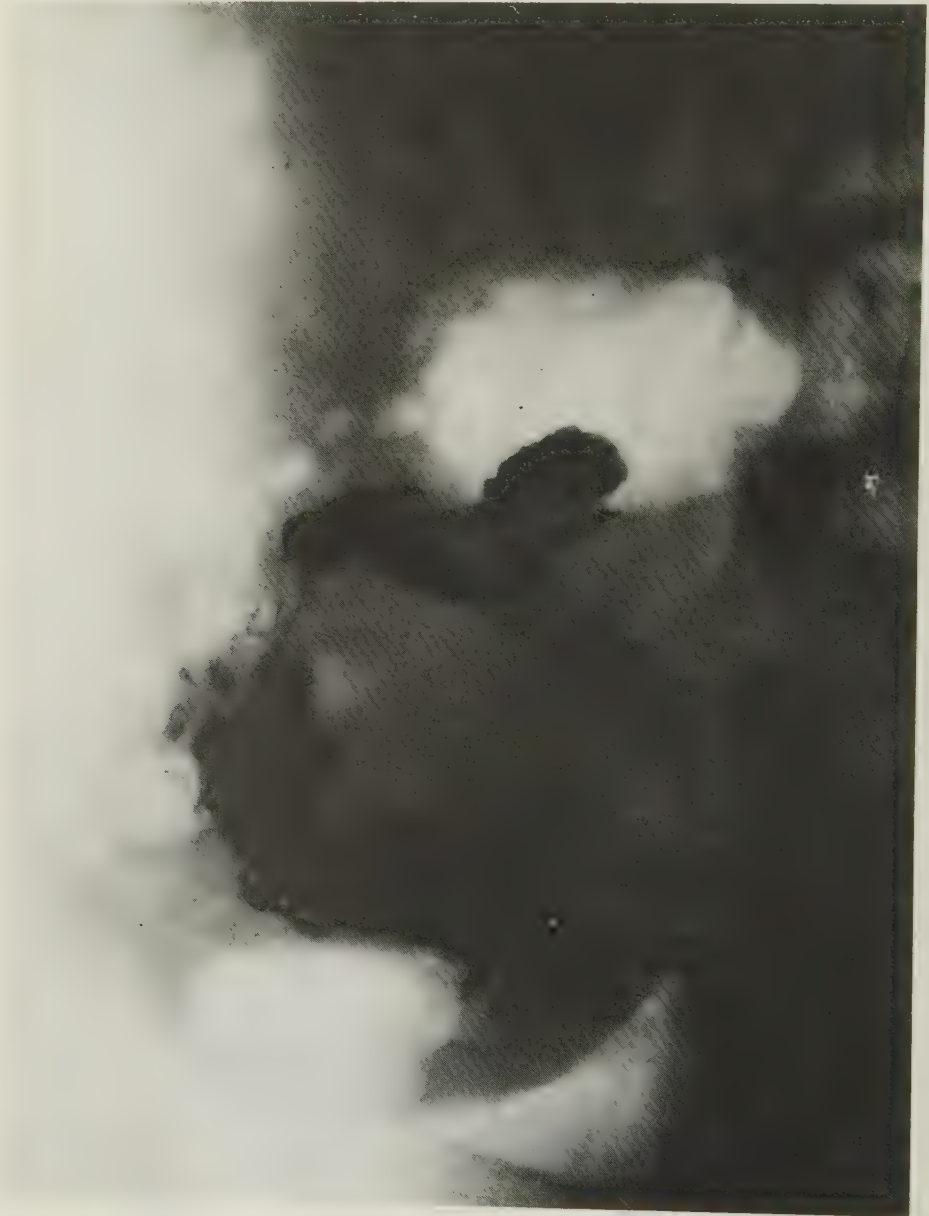


Abb. 11 b

Röntgenübersichtsaufnahme des Magens 15 Minuten nach Ende
des 90minütigen Trinkversuchs (0,5 g/kg/Std.)

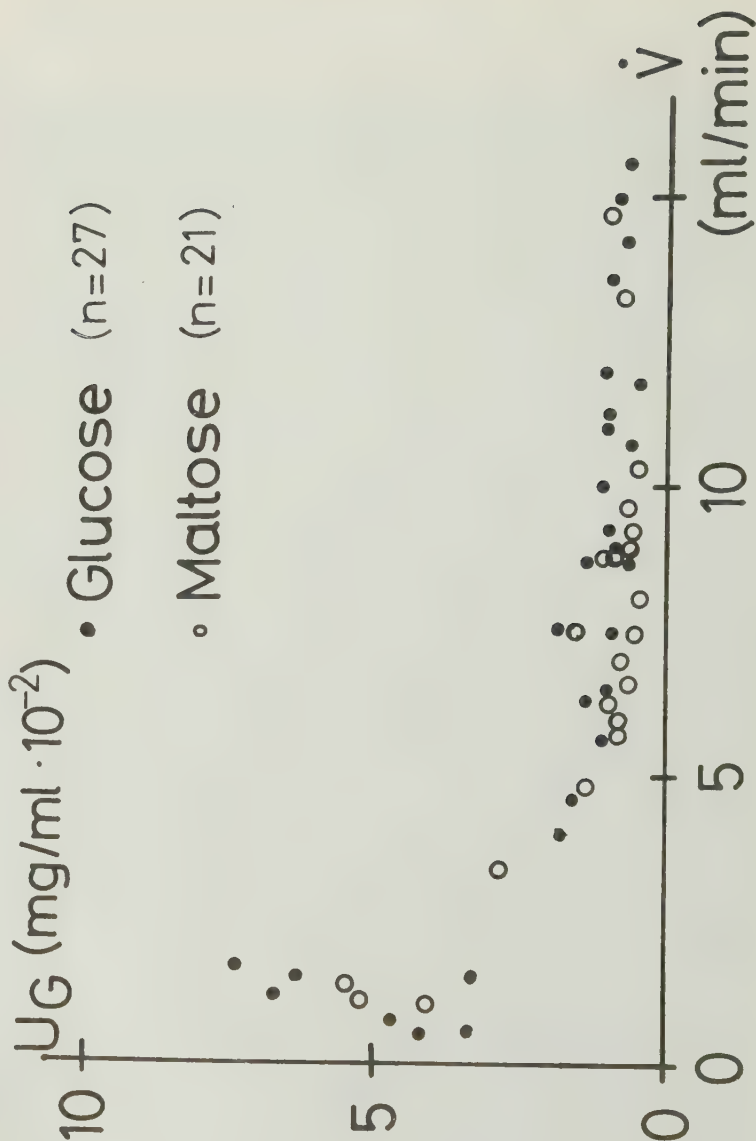


Abb. 12 a Röntgenübersichtsaufnahme des Magens vor Beginn des Trinkversuchs



Abb. 12 b Röntgenübersichtsaufnahme des Magens 15 Minuten nach Ende des
90minütigen Trinkversuchs (1,0 g/kg/Std.)





Literatur

1. ABRAMS, M. E. , R. J. JARRETT, H. KEEN, D. R. BOYNS, and J. N. CROSS-
LEY:
Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample.
Brit. Med. J. 1, 595 (1969).
2. ARNOLD, Y. , R. BELLENS, Y. CONRAD, M. FRANCKSON, and P. MAINGUET:
Influence of the intestinal absorption of glucose on the major components of the
glycoregulation in anesthetized dogs.
Metabolism 14, 166 (1965).
3. ATKINSON, R. M. , B. J. PARSONS, and D. H. SMYTH:
The intestinal absorption of glucose.
J. Physiol. 135, 581 (1957).
4. AURICCHIO, S. , A. RUBINO, R. TOSI, G. SEMENZA, M. LANDOLT, H.
KISTLER, and A. PRADER:
Disaccharidase activities in human intestinal mucosa.
Enzym biol. clin. 3, 193 (1963).
5. BARTELHEIMER, H. , W. HEYDE, und W. THORN:
D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie.
Enke Verlag, Stuttgart 1966.
6. BAUER, H. :
Die Brenztraubensäurekonzentration im Blut von multiplen Sklerosen und Kon-
trollfällen.
Biochem. Z. 327, 491 (1956).
7. BERSON, S. A. , and R. S. YALOW:
Isotopic tracers in the study of diabetes.
Adv. Biol. Med. Phys. 6, 349 (1958).
8. BERSON, S. A. , and R. S. YALOW:
Quantitative aspects of the reaktion between insulin and insulin-binding antibody.
J. clin. Invest. 38, 1996 (1959).
9. BEYREISS, K. , u. F. MÜLLER:
Die quantitative Bestimmung der Resorption von Monosacchariden im Gesamtor-
ganismus.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1970.
10. BIGELOW-SHERMAN, J. D. :
The response of serum glucose, FFA and IRI to oral glucose.
Acta diabetolog. Lat. 7, 68 (1970).

11. BIRCHALL, E. F., P. F. FENTON, and H. B. PIERCE:
The intestinal absorption of glucose.
Amer. J. Physiol. 146, 610 (1946).
12. CASTRO, A., J. P. SCOTT, D. P. GRETTIE, D. MACFARLANE, R. E. BAI-
LEY:
Plasma insulin and glucose responses of healthy subjects to varying glucose
loads during threehour oral glucose tolerance tests.
Diabetes 19, 842 (1970).
13. CERASI, E., and R. LUFT:
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in dia-
betes mellitus.
Acta endocr. 55, 278 (1967).
14. CERASI, E., and R. LUFT:
Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose
infusion.
Acta endocr. 55, 305 (1967).
15. CLODI, P. H.:
Beeinflussung der intestinalen Absorption von Monosacchariden.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1970).
16. CRANE, R. K.:
Organisation der digestiv-absorptiven Funktion an der Membran des Bürsten-
saums.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1970).
17. CRANE, R. K.:
A Perspective of digestive-absorptive Funktion.
Amer. J. Clin. Nutr. 22, 242 (1969).
18. CSORBA, T. R., J. MATSUDI, and N. KALANT:
Effects of insulin and diabetes on flux rates of plasma glucose and free fatty acids.
J. clin. Invest. 35, 150 (1966).
19. DAHLQVIST, A., and B. BORGSTRÖM:
Digestion and absorption of disaccharides in man.
Biochem. J. 81, 411 (1961).
20. DAHLQVIST, A., and A. BRUN:
A method for the histochemical demonstration of disaccharidase activities.
J. Histochem. Cytochem. 10, 294 (1962).
21. DAHLQVIST, A., and D. L. THOMPSON:
The digestion and absorption of sucrose by the intact rat.
J. Physiol. 167, 193 (1963).

22. DAHLQVIST, A., and U. TELENIIUS:
Column chromatography of human small-intestinal maltase, isomaltase and invertase activities.
Biochem. J. 111, 139 (1969).
23. DAHLQVIST, A.:
Disaccharidasen des Menschen.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1970).
24. DEUTSCH, E., u. G. GEYER:
Laboratoriumsdiagnostik.
A. Steinkopf Verlag, Berlin (1969).
25. DITSCHUNEIT, H., J. CHANG-SU AHN, M. PFEIFFER, u. E. F. PFEIFFER:
Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose.
Klin. Wschr. 37, 1234 (1959).
26. DITSCHUNEIT, H., J. -D. FAULHABER und E. F. PFEIFFER:
Verbesserungen der Methode zur Bestimmung von Insulin im Blut mit Hilfe radioaktiver $1-^{14}\text{C}$ -Glucose und dem epididymalen Rattenfettgewebe.
Atompraxis 8, 172 (1962).
27. DOLE, V. P.:
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150 (1956).
28. EGGSTEIN, M. und F. H. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode.
Klin. Wschr. 44, 267 (1966).
29. FARQUHAR, J. W., A. FRANK, R. C. GROSS, and G. M. REAVEN:
Glucose, insulin and triglycerid responses to high and low carbohydrate diets in man.
J. Clin. Invest. 45, 1648 (1966).
30. FÖRSTER, H.:
Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit.
Inaug.-Diss., München 1962.
31. FÖRSTER, H., H. MEHNERT, K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT, H. TAMMEN und P. BAILER:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galaktose und Lactose am Menschen und an der Ratte. III. Mitteilung. Lactose-Resorption, Schlußfolgerungen. Klin. Wschr. 41, 549 (1963).

32. FÖRSTER, H. und H. MEHNERT:
Resorptions- und Sekretionsprüfungen bei Perfusion des Rattendarms mit hypo- und hypertonen Glucoselösungen.
Klin. Wschr. 41, 1167 (1963).
33. FÖRSTER, H. und H. MEHNERT:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption von Zuckern am lebenden Tier. I. Mitteilung. Zur Frage einer Substratsättigungskurve für die Resorption von Glucose und Galactose.
Klin. Wschr. 43, 834 (1965).
34. FÖRSTER, H., W. KAISER u. H. MEHNERT:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption von Zuckern am lebenden Tier. III. Mitteilung. Ausscheidung von Glucose in das Darmlumen der Ratte bei hohem Blutglucosespiegel.
Klin. Wschr. 43, 844 (1965).
35. FÖRSTER, H. u. H. MEHNERT:
Orale und intraduodenale Glucose- sowie Fructosebelastung mit verschiedener Dosierung.
Verh. Ges. inn. Med. 73, 778 (1967).
36. FÖRSTER, H.:
Blood glucose and serum insulin after oral loading with glucose in various types of diabetes.
Diabetologica 6, 482 (1970).
37. FROESCH, E. R., and A. E. RENOLD:
Enzymatic determination of glucose in blood and urine using glucose oxidase.
Diabetes 5, 1 (1956).
38. GOETZ, F. C., J. W. MANEY, and B. Z. GREENBERG:
The regulation of insulin secretion effects of the infusion of glucose, ribose and other sugars into the portal veins of dogs.
J. Lab. clin. Med. 69, 537 (1967).
39. GORDON jr., R. S., and A. CHERKES:
Unesterified fatty acids in human blood plasma.
J. clin. Invest. 35, 206 (1956).
40. GRIES, F. A.:
Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel.
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1967.
41. GRIES, F. A., D. GRÜNEKLEE, H. PREISS, H. DAWEKE, W. SCHILLING u. K. JAHNKE:
Kohlenhydratstoffwechsel bei essentiellen Hyperlipämien.
Internationales Fettstoffwechsel-Symposium 1969 (Frankfurt/Main-Gravenbruch)
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 1969.

42. GROEN, J., C. E. KAMINGA, and A. F. WILLEBRANDES:
Evidence for the presence of insulin in blood serum. - A method for an approximate determination of the insulin content of blood.
J. clin. Invest. 31, 97 (1952).
43. HÄNZE, S. u. A. KLEINSCHMIDT:
Die Nierenschwelle für Zucker; Theorie und praktische Bedeutung.
Schweiz. med. Wschr. 84, 321 (1954).
44. HALES, C. N., and P. J. RANDLE:
Immunassay of insulin by isotope dilution.
Biochem. J. 84, 79 (1962).
45. HALES, C. N., and P. J. RANDLE:
Immunassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963).
46. HALLER, H.:
Untersuchungen zur Melliturie des Stoffwechselgesunden.
Dtsch. Z. Verdau. - u. Stoffwechselkr. 22, 229 (1962).
47. HENDRIX, B. M., and J. E. SWEET:
Intestinal absorption of glucose.
J. biol. Chem. 32, 299 (1917).
48. HESS, B.:
Bemerkungen zur Bestimmung der Brenztraubensäure im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 33, 540 (1955).
49. HOHORST, H. J.:
Enzymatische Bestimmung von L(+)-Milchsäure.
Biochem. Z. 328, 509 (1957).
50. JARETT, R. J., H. J. GRAVER, and H. M. COHEN:
Protein and insulin release: A dual role of amino-acids and intestinal hormones.
Brit. med. J. 4, 598 (1969).
51. JUNGAS, R. L., and E. G. BALL:
Studies on the metabolism of adipose tissue.
XVII: In vitro effects of insulin upon the metabolism of the carbohydrate and tri-glycerid stores of adipose tissue from fasted-refed rats.
Biochemistry 3, 1696 (1964).
52. JUNGAS, R. L.:
Effect of insulin on fatty acid synthesis from pyruvate, lactate or endogenous sources in adipose tissue: evidence for the hormonal regulation of pyruvate dehydrogenase.
Endocrinology 86, 1368 (1970).

53. KIPNIS, D. M. :
Does diabetes begin with insulin resistance?
Vortrag: International Symposium on Early Diabetes,
Marbella (Spanien) Oktober 1968.
54. KLOSTERMEYER, H. u. R. E. HUMBEL:
Chemie und Biochemie des Insulins.
Angew. Chem. 78, 871 (1966).
55. KREBS, H. A. :
Gluconeogenesis.
Proc. roy. Soc. 159, 545 (1964).
56. KUCHLBAUER, K. :
Über das Verhalten von Glucose, Insulin, nicht veresterten Fettsäuren, Triglyceriden und Kalium während langdauernder, konstanter parenteraler Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen.
Inaug.-Diss., München 1971.
57. LABHARDT, A. :
Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, Berlin 1971.
58. LACY, P. E. :
The pancreatic beta cell.
New Engl. J. Med. 276, 187 (1967).
59. LAUDAHN, G. :
Fermentaktivitäten und Konzentrationen von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.
Klin. Wschr. 37, 850 (1959).
60. Levine, R. :
Concerning the mechanism of insulin action. The Banting Memorial lecture 1961.
Diabetes, 10, 421 (1961).
61. LEVINE, R. , and S. GOLDSTEIN:
On the mechanism of action of insulin.
Rec. Progr. Hormone Res. 11, 343 (1955).
62. LOJDA, Z. , P. FRIC, u. J. JODL:
Histochemie des Dünndarms bei der Malabsorption.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 53, 93 (1969).
63. LOJDA, Z. :
Histochemie der Disaccharidasen und andere Enzyme im Bürstensaum des Darm.
Biochem. u. klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1970.

64. MARKS, V. :
Intestinal factors in the regulation of insulin secretion.
Adv. Metab. Disord. 4, 1 (1970).
65. MARSHALL, M. , U. SPRANDEL, G. SCHMIDT u. N. ZÖLLNER:
Verhalten von Blutglucose und Insulin unter protrahierten, oralen Glucosegaben.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 630 (1971).
66. MARTIN, D. B. , A. E. RENOLD, and Y. M. DAGENAIS:
An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue.
Lancet 2, 76 (1958).
67. MASEK, J. :
Intestinal hormones and insulin.
Lancet 1966 II, 35 (1966).
68. Mc CANN, W. P. :
Renal glucose production and uptake in separate sites, and its significance.
Amer. J. Physiol. 203, 572 (1962).
69. McINTYRE, N. , C. D. HOLDSWORTH, and D. S. TURNER:
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet 1964 II, 20 (1964).
70. MEHNERT, H. , H. FÖRSTER, K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT, K. GESER
u. M. LANGER:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Galactose und Lactose am Menschen und an der Ratte. II. Mitteilung. Glucose und Galactose-Resorption.
Klin. Wschr. 41, 544 (1963).
71. MEHNERT, H. , K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT, R. LAUSCH u. W. SEITZ:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit beim Menschen.
Klin. Wschr. 37, 1138 (1959).
72. MILLER, D. , and R. K. CRANE:
The digestive function of the epithelium of the small intestine. II. Localization of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of intestinal epithelial cells.
Biochem. Biophys. Acta 52, 293 (1961).
73. NECHWATAL, W. , P. -U. HEUKENKAMP, N. WOLF u. N. ZÖLLNER:
Über das Verhalten des Plasmainsulins, der freien Fettsäuren und der Triglyceride während mehrstündiger Fructoseinfusionen beim gesunden Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 1077 (1971).
74. NEWHEY, H. , and D. H. SMYTH:
Intestinal Absorption of D. Glucose.
Aus: H. Bartelheimer, W. Heyde u. W. Thorn:
D. Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. Enke Verlag, Stuttgart 1966.

75. BORDSTRÖM, C., A. DAHLQVIST, and L. JOSEFSSON:
Quantitativ determination of enzymes in different parts of the villi and the crypts of rat small intestine.
J. Histochem. Cytochem. 15, 713 (1967).
76. PARTALE, V.:
Radioimmunologische Bestimmungen von Insulin im Plasma und Serum von Kälbern und Kühen.
Inaug. Diss., Hannover 1971.
77. PASARGIKLIAN, E.:
Blood insulin levels in fasting normal subjects and after oral glucose load.
Policlinico (sec. Med.) 76, 327 (1969).
78. PERLEY, M. M., and D. M. KIPNIS:
Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects.
Diabetes 15, 867 (1966).
79. PFEIFFER, E. F.:
Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I, Pathophysiologie und Klinik.
Lehmann Verlag, München 1968.
80. PFEIFFER, E. F. und S. RAPTIS:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin. Wschr. 46, 337 (1968).
81. PFEIFFER, E. F.:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75, 296 (1969).
82. PRADER, A., G. SEMENZA und S. AURICCHIO:
Intestinale Absorption und Malabsorption der Disaccharide.
Schweiz. med. Wschr. 93, 97 (1963).
83. PRANDO, R.:
Significance of the radioimmunological determination of plasmatic insulin.
Minerva Med. 61, 3273 (1970).
84. REAVEN, G. M., R. L. LERNER, M. P. STERN, and J. W. FARQUHAR:
Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.
J. clin. Invest. 46, 1756 (1967).
85. REAVEN, G. M., and R. MILLER:
Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man.
Diabetes, 17, 560 (1968).
86. RENSCHLER, H.:
Einfluß der Nierenfunktion auf die Glucoseausscheidung Gesunder.
Habilitationsschrift, Heidelberg 1966.

87. RENSCHLER, H. u. A. DILL:
Die Erfassung von Störungen der Glucoserückserorption der Niere.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70, 699 (1964).
88. REYNELL, P. C. , and G. H. SPRAY:
The absorption of glucose by the intact rat.
J. Physiol. 134, 347 (1958).
89. ROMMEL, K. , F. MELANI, H. BURKHARDT u. K. GRIMMEL:
Einfluß der Galaktose auf die Insulinsekretion beim Menschen.
Diabetologica 5, 309 (1969).
90. SAILER, S. , F. SANDHOFER, K. BOLZANO u. H. BRAUNSTEINER:
Triglyceridspiegel und Insulinkonzentration im Plasma nach oraler Glucose-
gabe bei Patienten mit primärer kohlenhydratinduzierter Hypertriglyceridämie.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 1512 (1968).
91. SAILER, S. , F. SANDHOFER, K. BOLZANO u. H. BRAUNSTEINER:
Über den Einfluß der Glucose auf den Umsatz der freien Fettsäuren des Plasmas,
die Einbaurrate der freien Fettsäuren in Plasmatriglyceride und die Wirkung
von Noradrenalin auf diese Stoffwechselgrößen beim Menschen.
Klin. Wschr. 45, 918 (1967).
92. SATAKE, Y. , and I. FUJII:
On the resorption of glucose into the portal vein.
Tohoku J. Exp. Med. 7, 522 (1926).
93. SIEGENTHALER, W. :
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1970.
94. SISK, C. W. :
Comparison of the 50 and 100 gr oral glucose tolerance test.
Diabetes 19, 852 (1970).
95. SOMMER, R. :
Importance of 3-hour level in oral glucose tolerance test.
Wien Z. inn. Mes. 52, 47 (1971).
96. SCHMIDT, F. H. :
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Be-
rücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist 4, 554 (1963).
97. SCHOLZ, R. , H. SCHMITZ, TH. BÜCHER u. J. O. LAMPEN:
Über die Wirkung von Nystatin auf Bäckerhefe.
Biochem. Z. 331, 71 (1959).

98. STUHLFAUTH, K. u. N. ZÖLLNER:
Der Einfluß der Fructose auf den Gehalt des Serums an nicht-veresterten Fettsäuren.
Klin. Wschr. 37, 1162 (1959).
99. TRAUT, D. L., E. H. ESTES jr., and S. J. FRIEDBERG:
Titration of free fatty acids of plasma: A study of current methods and a new modification.
J. Lipid. Res. 1, 199 (1960).
100. VALLANCE-OWEN, J., and B. HURLOCK:
Estimation of plasma-insulin by rat diaphragma method.
Lancet I, 68 (1954).
101. VARRO, V.:
Monosaccharidabsorption und Dünndarmdurchblutung.
Biochem. u. klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1970.
102. WEBER, G., R. L. SINGHAL, N. P. STAMM, and S. K. SRIVASTANA:
Hormonal induction and suppression of liver enzyme biosynthesis.
Fed. Proc. 24, 745 (1965).
103. WOOL, I., and K. KURIHARA:
Determination of the number of active muscle ribosomes:
Effect of diabetes and insulin.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 58, 2401 (1967).
104. YOUNG, J. M.:
The metabolism of circulating maltose in man.
J. clin. Invest. 50, 986 (1971).
105. ZÖLLNER, N. und D. EBERHAGEN:
Untersuchungen und Bestimmungen der Lipide im Blut.
Springer, Berlin 1965.
106. ZÖLLNER, N. und P. U. HEUKENKAMP:
Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes.
Z. ges. exp. Med. 153, 112 (1970).

Nachtrag:

107. FISCHER, U. und H. HOMMEL:
Insulinmobilisierung beim Hund durch Scheinfütterung mit Glucose.
Experientia 27, 397 (1971).

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1946, wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Dr. med. dent. Viktor Sprandel und dessen Ehefrau Erika, geb. Karlinger, in Krumbach/Schwaben geboren. Dort besuchte ich von 1953 bis 1957 die Grundschule und wechselte dann auf das naturwissenschaftlich-mathematische Gymnasium Krumbach über, wo ich 1966 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1966/67 nahm ich an der Universität München das Studium der Humanmedizin auf. Im September 1970 verheiratete ich mich mit Frl. Anni Grabowski. Ende 1972 legte ich das medizinische Staatsexamen an der Universität München ab. Ab Januar 1973 habe ich eine Stelle als Medizinalassistent an der Med. Poliklinik der Universität München.

